



Diagnostic anténatal de la polykystose autosomique dominante: à propos de 19 observations

Karine Lefebvre Polet

► To cite this version:

Karine Lefebvre Polet. Diagnostic anténatal de la polykystose autosomique dominante: à propos de 19 observations. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01732731

HAL Id: hal-01732731

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732731>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



163 307
+ D

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Karine LEFEBVRE POLET

Le 1^{er} avril 2003

**DIAGNOSTIC ANTENATAL DE LA POLYKYSTOSE
AUTOSOMIQUE DOMINANTE :**

A PROPOS DE 19 OBSERVATIONS

Examineurs de la thèse :

M.M. CLAUDON

Professeur

Président

M.B. FOLIGUET

Professeur

Juge

M.A. BLUM

Professeur

Juge

M.F. DIDIER

Docteur en Médecine

Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 212518 3



THESE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Karine LEFEBVRE POLET

Le 1^{er} avril 2003

**DIAGNOSTIC ANTENATAL DE LA POLYKYSTOSE
AUTOSOMIQUE DOMINANTE :
A PROPOS DE 19 OBSERVATIONS**

Examineurs de la thèse :

M.M. CLAUDON	Professeur	Président
M.B. FOLIGUET	Professeur	Juge
M.A. BLUM	Professeur	Juge
M.F. DIDIER	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section(*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section(*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section(*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section(*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section(*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section(*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section(*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section(*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section(*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section(*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section(*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section(*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section(*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section(*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section(*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section(*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section(*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section(*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section(*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section(*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section(*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section(*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section(*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section(*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section(*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section(*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section(*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section(*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section(*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section(*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section*(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section*(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section*(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section*(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section*(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section*(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section*(Hématologie ; transfusion)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section*(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section*(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section*(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section*(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section*(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le professeur Michel CLAUDON

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale

Nous sommes fière et heureuse de l'honneur que vous nous faites en présidant le jury de cette thèse.

Vous avez guidé nos pas avec enthousiasme.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience.

En témoignage de notre profond respect et de notre admiration.

A notre maître et Juge

Monsieur le Professeur Bernard Foliguet

Professeur d'Histologie-Embryologie et Cytogénétique

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes fière de votre présence comme juge, et nous vous prions d'accepter notre profonde gratitude.

Nous vous assurons de tout notre respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Alain Blum

Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale

Nous sommes fière et heureuse de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous avez guidé nos pas avec enthousiasme et disponibilité.

Nous vous remercions de vous intéresser à notre travail.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre Juge

Monsieur le Docteur François Didier

Docteur en Médecine

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous nous avez confié ce travail et vous en avez été le guide attentif et bienveillant.

Nous espérons avoir été digne de votre confiance.

Nous avons apprécié vos connaissances, votre disponibilité et votre grande gentillesse.

En témoignage de notre profond respect et de notre admiration.

A nos Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur D. REGENT

Monsieur le Professeur L. PICARD

Monsieur le Professeur S. BRACARD

Monsieur le Professeur M. BRAUN

Monsieur le Professeur J. ROLAND

Monsieur le Professeur A. BLUM

Monsieur le Professeur M. CLAUDON

Monsieur le Docteur F. DIDIER

Monsieur le Docteur P.DROULLE

Et à leurs collaborateurs.

Remerciements à Monsieur le Docteur J.L. ANDRE ainsi qu'à Madame le Docteur M.J. KRIER pour leur accueil et leur disponibilité.

A Monsieur le Professeur M.Schweitzer

A monsieur le Professeur P.Judlin,

A Monsieur le Professeur J.L. Boutroy,

A Monsieur le Docteur Miton

Remerciements à tous le personnel des services de Radiologie de l'hôpital Central, de Brabois, de neuroradiologie, de l'hôpital d'enfant, et de la Maternité Régionale de Nancy.

A mes collègues d'internat.

A mes parents qui m'ont soutenue et toujours fait confiance,
pour leur réconfort dans les moments difficiles.
Avec toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A mon frère Philip, à ma sœur Virginie.

En souvenir de mes grands parents.

A mes beaux-parents.

A toute ma famille.

A mes amis.

*A Thierry, à mes filles Jeanne et Louise, pour le bonheur que vous
m'apportez chaque jour.*

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

I INTRODUCTION



Grâce aux nombreux progrès réalisés dans le cadre du dépistage anténatal des uronéphropathies, la prise en charge précoce des néphropathies héréditaires comme les polykystoses s'est transformée. En effet, avec les avancées techniques et l'amélioration des performances en échographie associées à l'expérience des opérateurs le dépistage de la polykystose autosomique dominante peut se faire de plus en plus tôt au cours de la grossesse. On sait depuis une trentaine d'années que le diagnostic de polykystose rénale est possible chez le fœtus. Dès 1970 Garrett et coll. (31) ont rapporté les premiers cas de dépistage de polykystose rénale avant la naissance. Mais c'est en 1982 que Zerres et al. (82) ont les premiers rapportés une observation au cours de laquelle le diagnostic anténatal de polykystose autosomique dominante (PKAD) avait pu être porté.

Cependant, encore à l'heure actuelle, le diagnostic de la PKAD ne peut être affirmé de façon formelle sur les seuls examens d'imagerie, l'enquête familiale clinique, biologique et échographique reste indispensable.

Car la polykystose autosomique dominante, plus connue jusqu'à présent sous la dénomination de maladie polykystique de l'adulte, par opposition à la polykystose récessive ou de l'enfant, est une néphropathie qui ne se manifeste en général cliniquement qu'à l'âge adulte et dont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est habituelle. C'est la plus fréquente des atteintes rénales héréditaires.

Elle se définit génétiquement par sa transmission autosomique dominante, et anatomiquement par une atteinte constante des deux reins caractérisée par des dilatations kystiques atteignant n'importe quel segment du néphron. Cependant, si le diagnostic et la prise en charge sont précoces, certains traitements médicaux peuvent reculer l'âge de la mise sous dialyse ou de la greffe rénale.

Son dépistage anténatal peut apparaître primordial, notamment dans les familles « à risque » connues pour être porteuses d'un des gènes de la maladie, mais n'est pas sans poser problème. Quel peut être alors le degré de fiabilité du dépistage échographique, puisqu'il reste l'examen de référence pour le suivi du fœtus au cours de la grossesse ? Peut-il prévoir le pronostic fonctionnel rénal à court, moyen et long terme ?

Le but de notre travail, après quelques rappels, est de rapporter des observations, recensées grâce au fichier MALURIN du service de radiologie et d'échographie de la Maternité Régionale A. Pinard de Nancy (MRAP), pour lesquelles le diagnostic anténatal de PKAD a pu être suspecté sur des anomalies rénales de découvertes échographiques et de discuter les problèmes de suivi et d'éthique posés par un diagnostic précoce anténatal d'une maladie à révélation clinique le plus souvent tardive au cours de l'âge adulte dont l'ultime traitement peut être la greffe rénale.

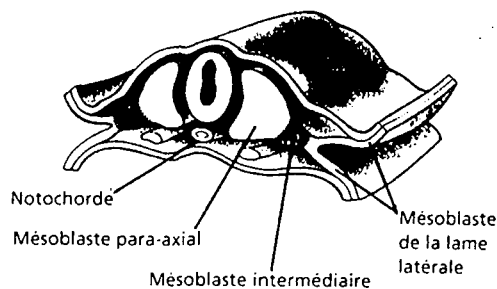
II GENERALITES

1 RAPPELS

1.1 EMBRYOLOGIE RENALE

Tout l'appareil urinaire dérive du mésoblaste intermédiaire situé entre le mésoblaste para-axial et la lame latérale.

Schéma 1 : Mésoblaste intermédiaire, d'après Larsen (50).



A partir de ce dernier, trois systèmes rénaux se développent en une séquence crânio-caudale, par étapes chronologiques successives :

- **les néphrotomes ou pronéphros** (du grec, qui signifie « premier rein »), simple esquisse qui se différencie à la fin de la 3^{ème} semaine et disparaît rapidement à la fin de la 4^{ème} semaine,
- **le mésonéphros ou corps de Wolff**, qui se différencie à la 4^{ème} semaine, atteint un développement complet et régresse en majeure partie à la 8^{ème} semaine (ses reliquats étant incorporés dans l'appareil excréteur génital),
- puis le rein définitif ou **métanéphros**

Les néphrotomes cervicaux sont transitoires et non fonctionnels.

Au début de la quatrième semaine, chacune des cinq paires de segments cervicaux du mésoblaste intermédiaire est à l'origine de petites vésicules néphritiques encore appelées néphrotomes. Elles sont non fonctionnelles et vestigiales et disparaissent au jour 24 ou 25.

Schéma 2 : Les néphrotomes et le mésoblaste intermédiaire, d'après Larsen (50).

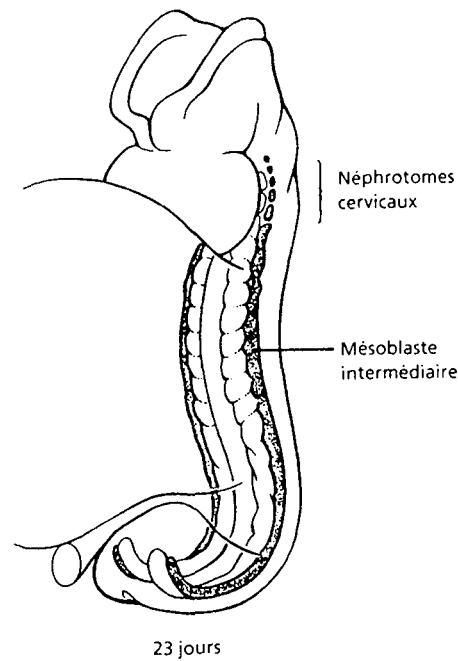
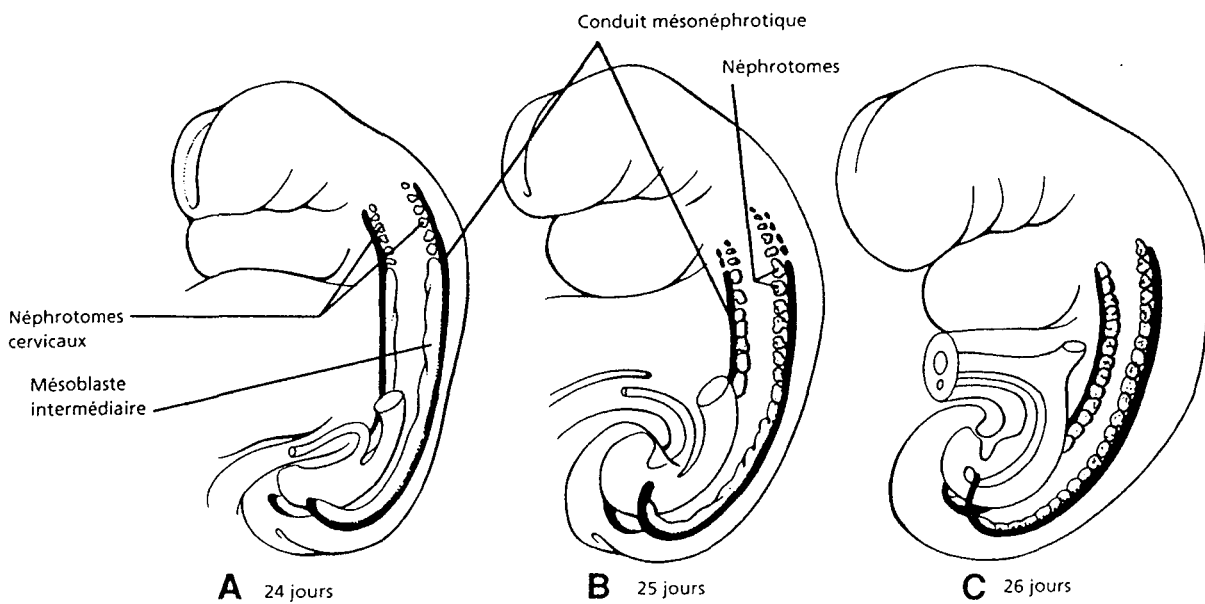


Schéma 3 : Apparition des cordons mésonéphrotiques, d'après Larsen (50).



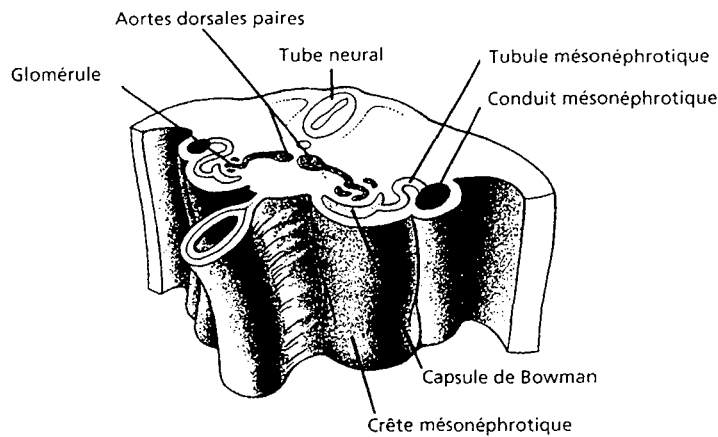
Les structures suivantes à se mettre en place sont **les mésonéphros et les conduits mésonéphrotiques**.

Tôt dans la quatrième semaine, les tubules rénaux commencent à se développer au sein de deux renflements appelés mésonéphros ou crêtes mésonéphrotiques dans le mésoblaste intermédiaire, de chaque côté de la colonne vertébrale, (*schéma 3*).

De nombreux tubules mésonéphrotiques se forment dans chaque segment.

Lorsque les tubules les plus caudaux se différencient, les plus crâniens régressent, il ne persiste qu'une vingtaine de paires de tubules à hauteur des trois premiers segments lombaux. Puis les tubules mésonéphrotiques se différencient en unités excrétrices simplifiées.

Schéma 4 : Composition des mésonéphros, d'après Larsen (50).

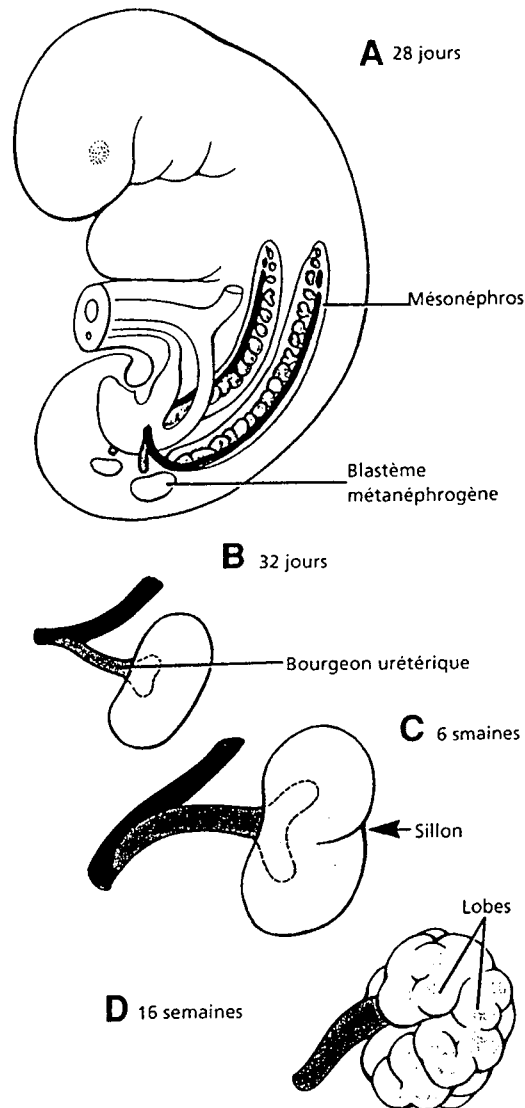


Les mésonéphros contiennent des unités fonctionnelles comprenant des glomérules, des capsules de Bowman, des tubules mésonéphrotiques et les conduits mésonéphrotiques.

Le métanéphros définitif est induit au début de la cinquième semaine par les bourgeons urétériques qui se développent à partir des conduits mésonéphrotiques.

Dans la région sacrale, une paire de nouvelles structures apparaît : les bourgeons urétériques qui émergent de la portion distale des conduits mésonéphrotiques aux alentours du 28^{ème} jour (6,50).

Schéma 5 : Développement du blastème métanéphrogène, d'après Larsen (50).

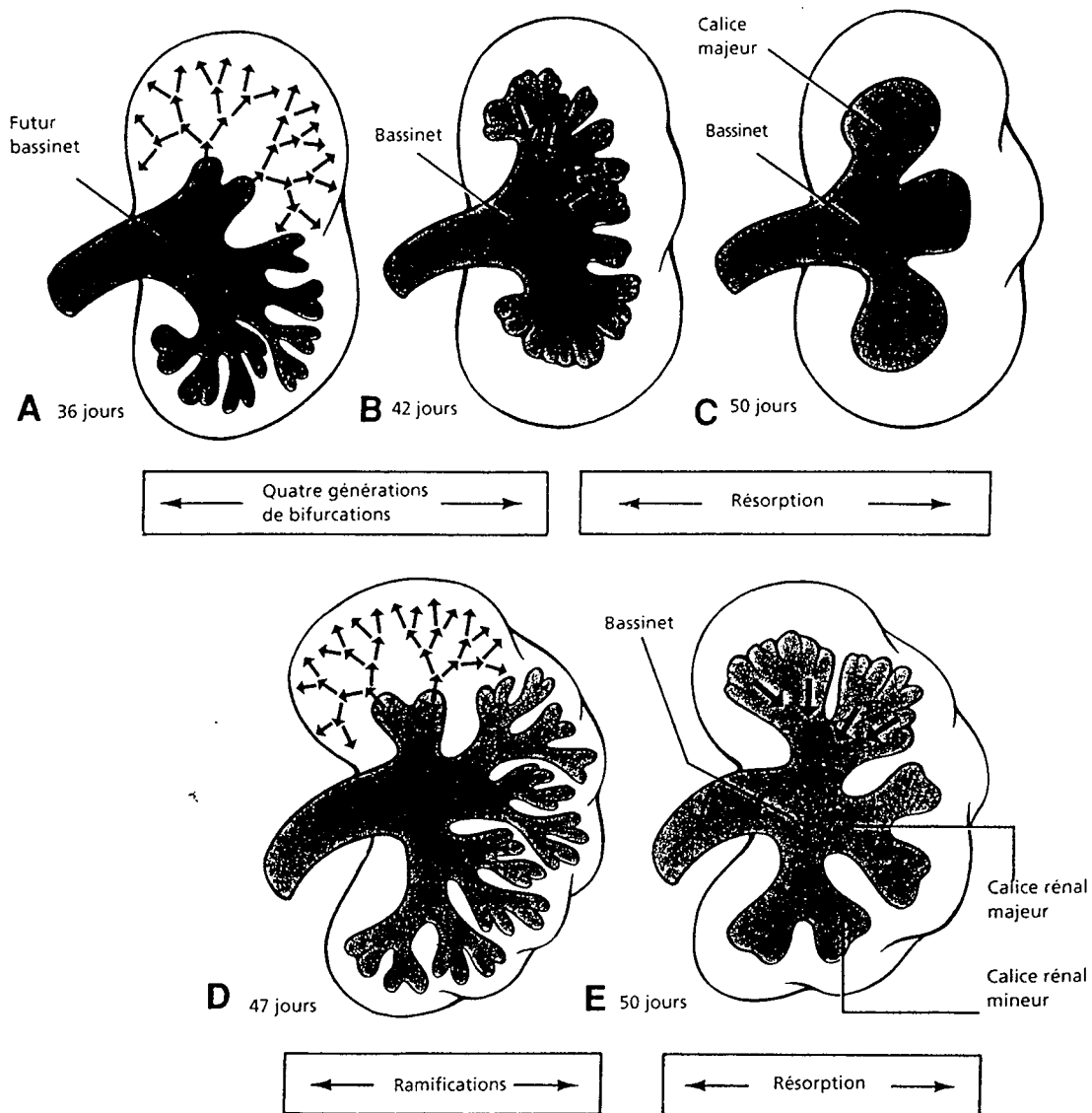


Puis chaque **bourgeon urétérique** pénètre une portion du mésoblaste intermédiaire appelée **blastème métanéphrogène**.

A la sixième semaine, le bourgeon urétérique bifurque et les deux extrémités en croissance induisent les lobes supérieur et inférieur du métanéphros (*schéma 6*). Des lobules supplémentaires se forment au cours des dix semaines suivantes.

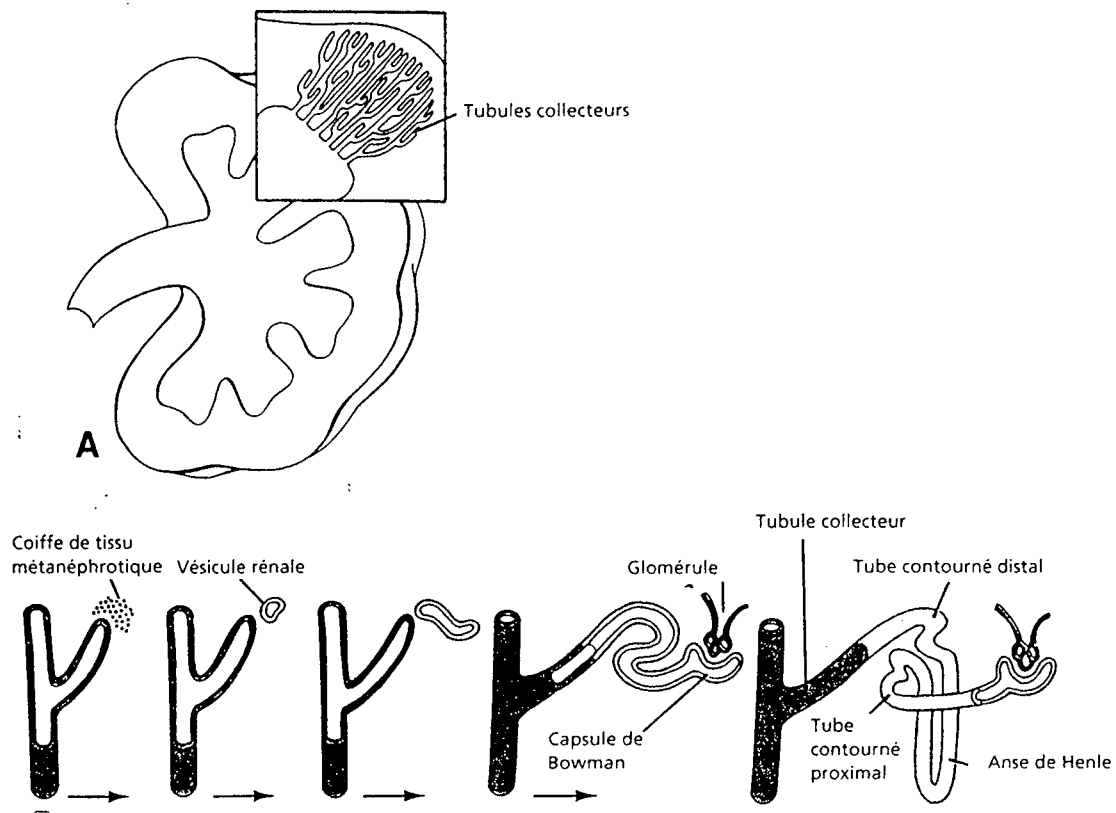
Le bourgeon urétérique donnera naissance au bassin, aux calices et aux tubules collecteurs.

Schéma 6 : Développement du bassinnet et des calices, d'après Larsen (50).



L'extrémité de chaque tubule induit le développement d'une coiffe de blastème métanéphrogène qui se différencie en une vésicule rénale. Cette dernière donnera naissance à la capsule de Bowman, les tubes contournés et l'anse de Henlé.

Schéma 7 : Développement du système collecteur et des néphrons, d'après Larsen (50).



Les deux systèmes excréteur et sécréteur sont formés.

C'est entre la 6^{ème} et la 9^{ème} semaine que les reins quittent leur origine sacrale pour rejoindre leur position définitive lombaire.

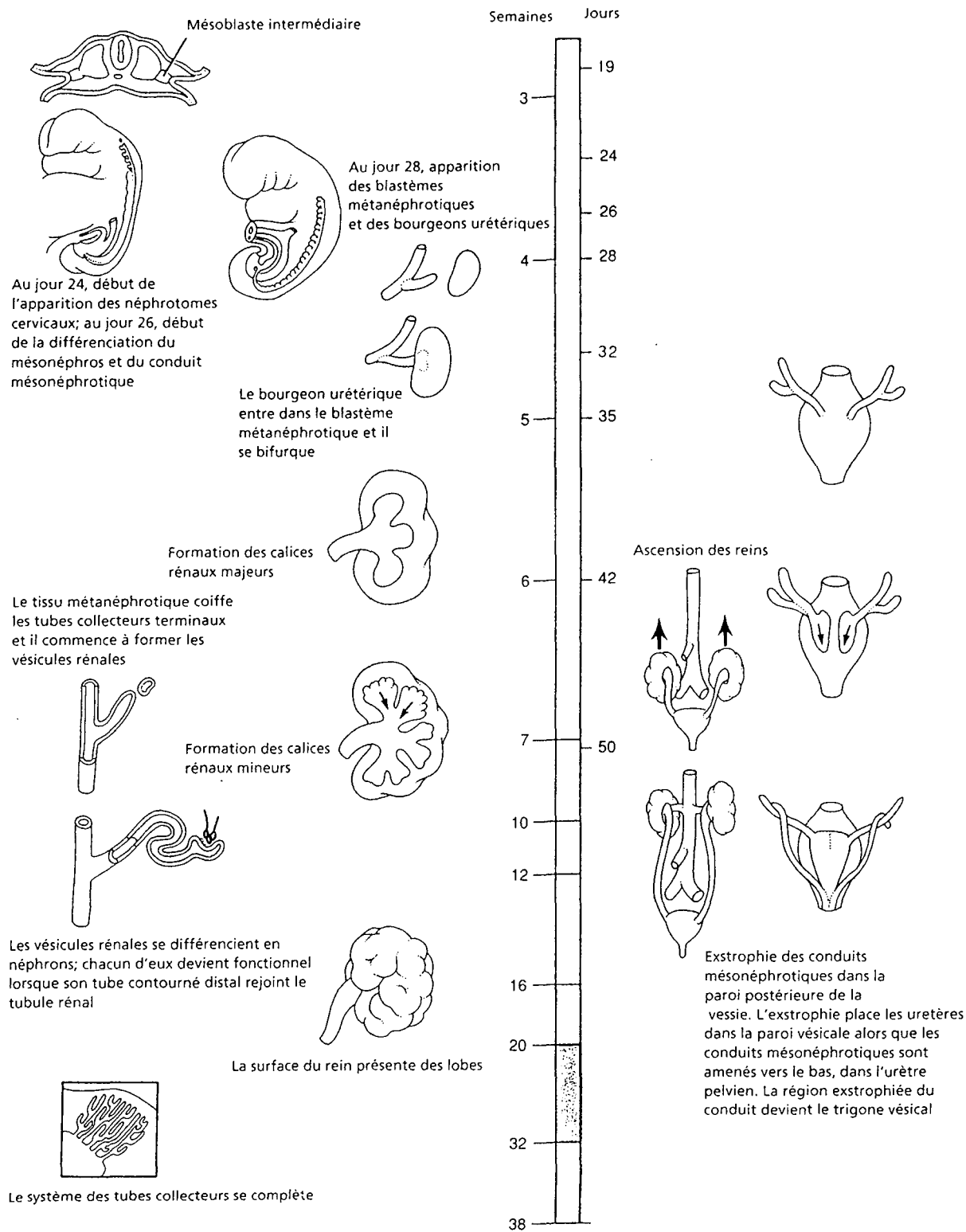
L'extrémité du néphron s'invagine formant la capsule de Bowman du glomérule. L'extrémité distale s'ouvre dans les tubes collecteurs mettant en communication le glomérule et l'unité excrétoire. L'allongement ultérieur du tubule sécrétoire détermine les composants définitifs : tubule contourné proximal, anse de Henlé et tubule contourné distal.

Au total, le rein définitif a une double composante embryologique :

- le blastème métanéphrogène : système sécréteur
- le bourgeon urétéral : système excréteur.

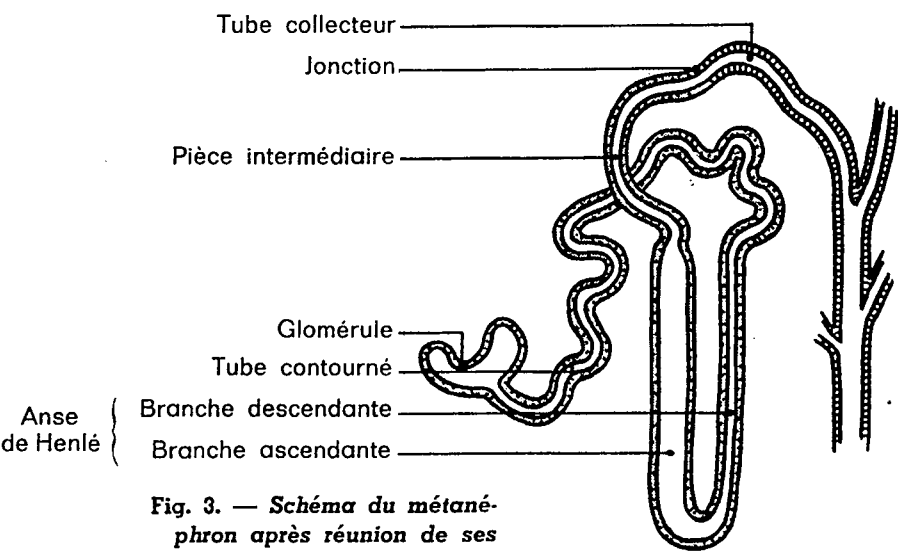
L'architecture des reins définitifs est acquise entre la cinquième et la quinzième semaine. Le rein fœtal comme le rein adulte est divisé en une médullaire interne et un cortex externe. Le tissu cortical contient les néphrons alors que la médullaire ne réunit que les tubules collecteurs (6, 75).

Schéma8 : Récapitulatif du développement du système urinaire avec échelle temps, d'après Larsen (50).

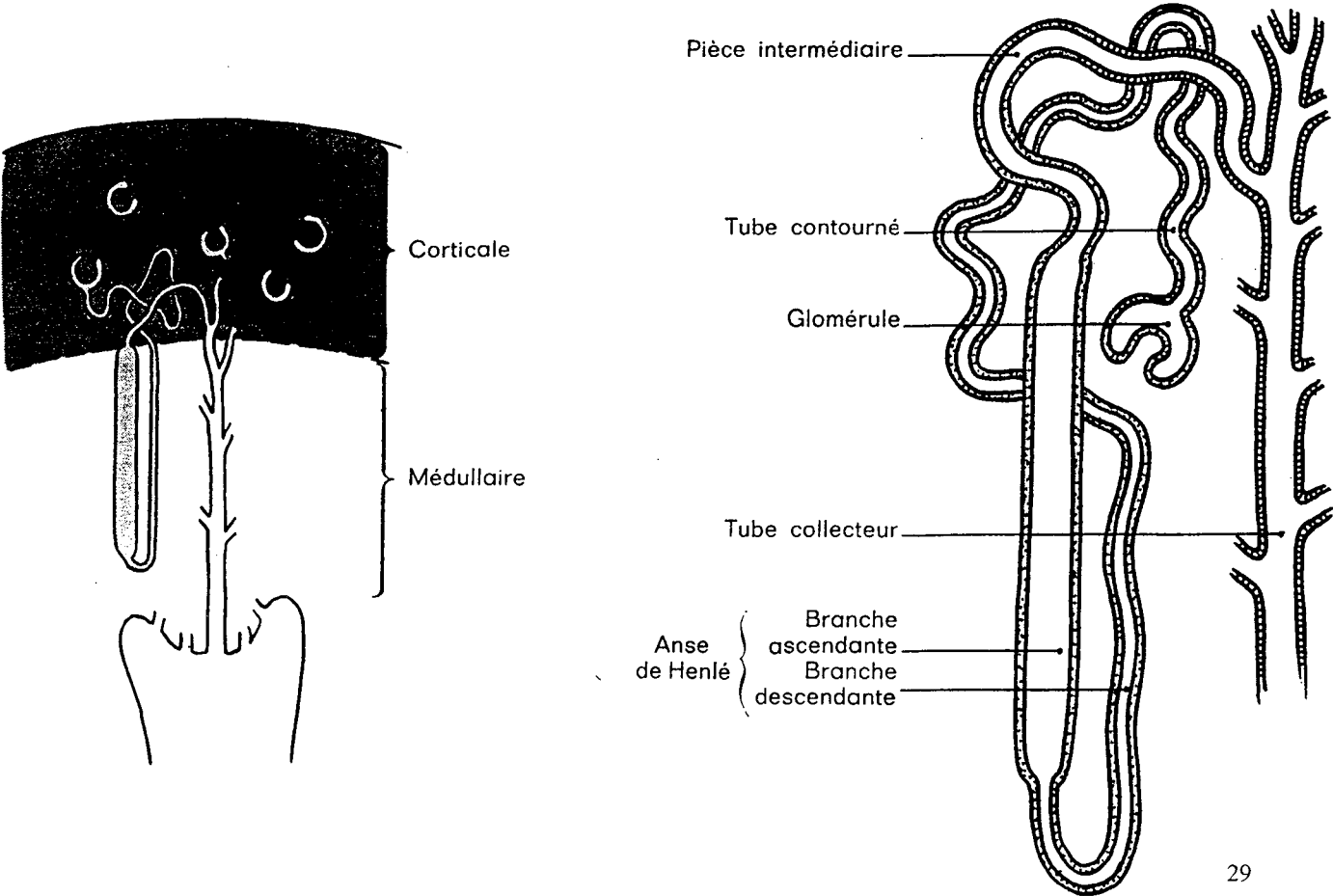


L'architecture des reins définitifs est acquise entre la cinquième et la quinzième semaine. Le rein foetal comme le rein adulte est divisé en une médullaire interne et un cortex externe. Le tissu cortical contient les néphrons alors que la médullaire ne réunit que les tubules collecteurs (6,50).

Schéma 9 : Métanéphron définitif et disposition de l'unité fonctionnelle définitive, d'après Tuchmann-Duplessis (75).



**Fig. 3. — Schéma du métané-
phron après réunion de ses
portions sécrétrice et excré-
trice.**



1.2 ECHOGRAPHIE FŒTALE : CONDITIONS, INTERÊT ET TECHNIQUES

1.2.1 CONDITIONS

Les techniques d'imagerie ont beaucoup évolué, notamment avec l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique(IRM), cependant grâce aux progrès réalisés en échographie et à l'expérience des opérateurs, l'échographie reste l'examen de référence pour le suivi systématique du fœtus, durant la grossesse.

La loi prévoit trois échographies recommandées: à 12 SA environ, entre 22 et 24 SA et entre 32 et 34 SA. D'autres examens d'imagerie en particuliers échographiques pourront être réalisés en fonction des résultats de ces examens de routine et devant toute grossesse pathologique.

1.2.2 INTERÊT

Le rôle de **la première échographie** est important: c'est le premier examen d'imagerie de l'embryon, elle permet de vérifier la localisation de la grossesse et la vitalité de l'embryon, de réaliser une datation la plus précise possible de l'âge gestationnel ainsi qu'une première approche de la morphologie fœtale avec en particulier la mesure de l'épaisseur de la nuque. Elle est souvent réalisée par voie sus-pubienne et endo-vaginale afin d'optimiser l'exploration fœtale.

L'échographie du deuxième trimestre est primordiale pour évaluer la morphologie fœtale. En effet elle est normalement exécutée entre 22 et 24 semaines d'aménorrhées, époque où le fœtus est le plus accessible dans sa totalité, sous réserve de facteurs limitant tels que la position du fœtus, la quantité de liquide amniotique ou certains facteurs pariétaux maternels. Le but de cet examen est de réaliser une approche la plus complète possible de la morphologie fœtale et de ses annexes permettant de dépister d'éventuelles anomalies morphologiques accessibles en échographie ou certains signes d'appels, facteurs de risque de certaines atteintes génétiques ou syndromes.

L'un des rôles essentiel de cet examen est également le suivi régulier de la croissance fœtale.

Enfin, **la troisième échographie** a un rôle plus modeste dans le dépistage anténatal. Elle permet surtout de vérifier la croissance régulière et harmonieuse du fœtus, de détecter des anomalies à révélation tardive et d'orienter le mode d'accouchement en fonction de la localisation du placenta et de la présentation du fœtus.

En effet, lors de sa réalisation certains segments ou organes du fœtus seront plus difficiles à explorer.

1.2.3 TECHNIQUES

L'exploration de l'utérus gravide se fait chez une patiente en décubitus dorsal, parfois en décubitus latéral selon la position du fœtus au moment de l'examen.

L'examen échographique débute toujours par voie sus-pubienne, plus ou moins complété par un examen par voie endo-vaginale notamment en début de grossesse ou si les caractères pariétaux acoustiques maternels sont limitants.

Les sondes utilisées vont de 3,5MHz à 5MHz pour l'exploration abdominale et de 6,5 à 7,5 MHz (35), pour la voie endo-vaginale.

1.3 EXPLORATION DE L'APPAREIL URINAIRE CHEZ LE FŒTUS

1.3.1 EXPLORATOIN MORPHOLOGIQUE

Avec l'apparition des sondes échographies à haute fréquence, l'appareil urinaire fait partie des premiers organes du fœtus échographiquement accessibles en début de grossesse. Il est donc, comme le reste des organes et des annexes, exploré au cours des trois échographies systématiques.

Le suivi échographique systématique de l'appareil urinaire doit comporter l'examen des reins, de la vessie et du liquide amniotique.

La vessie est la plus précocement reconnue (entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée) dès que la production d'urine commence. Sa présence doit être affirmée quelque soit sa taille tout au long de la grossesse. Elle est localisée en position médiane dans le pelvis.

Les reins et leurs cavités sont étudiés en coupes longitudinales et transversales afin de préciser leur nombre, leur position, leur taille, leurs contours et leur échogénicité (35, 51, 72).

A l'état normal, les uretères ne sont généralement pas visibles.

La quantité de liquide amniotique dépend en partie du bon fonctionnement de l'appareil urinaire, digestif et respiratoire du fœtus. En échographie l'évaluation du volume de liquide amniotique ne peut être qu'indirecte. Une méthode couramment utilisée est la mesure de l'index amniotique de Phélan (8) : somme des hauteurs des 4 plus grandes citernes.

- 5 cm : oligoamnios
- 5 à 8 cm : limite inférieure
- 8 à 18 cm : volume normal
- 18 à 25 cm : hydramnios.

La sémiologie échographique du rein fœtal comporte au moins trois éléments : **la chronologie d'apparition, l'échostructure et la biométrie** (6).

1.3.1.1 CHRONOLOGIE

Classiquement 20 SA représente l'âge où l'on peut affirmer dans presque 100 % des cas la présence des reins.

Avant cet âge, on parle donc plutôt de loge rénale normale. Cependant avec l'utilisation de sonde endo-vaginale à haute fréquence (35) le diagnostic de la présence de rein peut se faire

plus précocement, souvent dès la première échographie, aux alentours de 12 SA-13 SA. Ils sont alors souvent repérés par la petite image liquidienne des sinus.

1.3.1.2 ECHOSTRUCTURE

La sémilogie échographique du rein doit toujours intéresser ses deux composantes sécrétrice et excrétrice.

La partie sécrétrice du rein fœtal (comme pour le rein adulte) est représentée par le cortex et la médullaire. La différenciation cortico-médullaire peut-être visualisée dès 20 SA, et de façon constante vers 28 SA. En coupe transversale, la corticale est représentée par un cercle échogène qui entoure les pyramides hypoéchogènes de la médullaire.

Le bassinet peut être visualisé très tôt sous la forme d'une lacune anéchogène ; il a une forme plus ou moins arrondie en coupe transversale.

Les calices, lorsqu'ils sont visibles, se présentent sous forme de lacunes anéchogènes venant au contact du bassinet communiquant avec celui-ci, à ne pas confondre avec les pyramides.

1.3.1.3 BIOMETRIE

A l'état normal, en première approche, la mesure des reins n'est pas réalisée systématiquement.

Cependant, deux structures doivent être distinctement appréciées : le rein et le bassinet.

La longueur du grand axe du rein est mesurée sur les coupes longitudinales, les diamètres antéro-postérieur et transversal en coupe transversale.

Par convention, le pyélon doit être mesuré dans son diamètre antéro-postérieur sur la coupe axiale du rein.

L'évolution de la taille des reins en fonction de l'âge gestationnel sera détaillée plus bas.

1.3.2 EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE

La physiologie du rein fœtal est très différente de celle du nouveau-né. C'est pourquoi, le pronostic néphrologique en période néonatale comme en post-natal est très difficile à établir à partir de la réduction néphronique mise en évidence in utero.

Chez le fœtus, la fonction rénale et la diurèse sont indirectement évaluées par la quantité de liquide amniotique, par l'étude des urines fœtales et du taux sérique de la bêta 2 microglobuline (1,43).

La production d'urine débute aux alentours de la dixième semaine d'aménorrhée et augmente de façon linéaire en fonction de l'âge gestationnel jusqu'au terme.

A partir de 15 semaines d'aménorrhées, elle devient l'un des constituants majeurs du liquide amniotique, dont la quantité apparaît comme un bon reflet de la diurèse fœtale (83).

En période anténatale, la fraction de filtration du rein comme les propriétés de réabsorption tubulaire sont faibles, le pouvoir de concentration des urines est diminué, ceci devant toujours être corrélé à l'âge gestationnel (1).

L'étude des urines fœtales a surtout consisté à explorer la natriurèse, en fonction de l'âge gestationnel. Cependant certains auteurs démontrent que la natriurèse fœtale et le dosage de la bêta 2 microglobuline ne sont pas des examens suffisamment fiables pour l'évaluation précise de la fonction rénale en routine (43).

L'évaluation de la quantité de liquide amniotique est considérée comme le meilleur indice reflétant la diurèse fœtale (83).

1.3.3 LES LIMITES DE L'EXPLORATION DES REINS CHEZ LE FŒTUS

Comme tout examen échographique, l'exploration des reins chez le fœtus est dépendant de l'état maternel et fœtal au moment de l'examen. La présence d'un oligoamnios, d'une mobilité fœtale diminuée ou d'une obésité maternelle sont des facteurs limitant.

Il existe également des obstacles anatomiques notamment le rachis fœtal qui peut créer un cône d'ombre gênant l'exploration de la loge rénale.

Enfin, il faut toujours tenir compte des variantes physiologiques, selon les fœtus et selon l'âge gestationnel. Ainsi une hyperéchogénicité précoce peut n'être qu'un retard à la différenciation cortico-médullaire, avec retour à la normale au cours des contrôles échographiques suivants.

C'est pourquoi toute imagerie de l'appareil urinaire chez le fœtus doit être interprétée en tenant compte de l'âge gestationnel, de la quantité de liquide amniotique et de l'aspect du placenta ainsi que des autres organes.

Enfin, lorsqu'il a été mis en évidence une anomalie de l'appareil urinaire, on peut éventuellement proposer la réalisation d'une IRM fœtale. En effet, les nouvelles séquences permettent la réalisation d'uro-IRM même chez le fœtus, avec une première approche anatomique et fonctionnelle des reins et de la vessie.

1.4 TAILLE DES REINS CHEZ LE FŒTUS

L'évaluation de la taille des reins chez le fœtus est un critère important dans le diagnostic des uronéphropathies, notamment dans le diagnostic anténatal des polykystoses rénales puisque le plus souvent les kystes, de très petite taille, ne sont pas échographiquement identifiables au cours de la grossesse. L'usage des sondes endo-vaginale à haute fréquence permet d'évaluer la biométrie des reins chez le fœtus, de façon fiable dès le premier trimestre de grossesse, aux environs de la 13^{ème} SA (6). Guariglia dans une étude portant sur 807 femmes enceintes montre que dès la 11^{ème} SA, 78 % des reins fœtaux sont accessibles en échographie par voie endo-vaginale et mesurables (6). Par voie trans-abdominale, c'est à partir de 15 SA environ que les reins fœtaux sont identifiables même si les différentes structures du parenchyme rénal ne sont pas encore individualisables.

Il ne semble pas exister de différence de taille significative entre le rein droit et le rein gauche, ni selon le sexe de l'enfant (68). La taille des reins chez le fœtus est proportionnelle à l'âge gestationnel jusqu'au terme (14, 68). C'est au cours du deuxième trimestre que la croissance rénale est la plus rapide (68).

On parle de néphromégalie lorsque la taille des reins, représentée principalement par la longueur et le diamètre antéro-postérieur, est supérieure au 95^{ème} percentile rapporté à l'âge gestationnel par rapport aux abaques établies (40, 68).

Une règle simple permet de vérifier que la taille des reins est bien en accord avec l'âge gestationnel présumé. Le chiffre représentant le nombre de SA correspond habituellement à la

longueur rénale fœtale en millimètre. Par exemple, à 25 SA la longueur des reins atteint environ 25 mm, à 30 SA environ 30 mm.

La mesure la plus utilisée est la longueur du rein en coupe longitudinale (14, 40, 68). De nombreuses abaques détaillant la taille des reins en fonction de l'âge gestationnel ont été publiées. A titre d'exemple, nous reprendrons celle de COHEN et al (14). Tableau 1, l'une des plus utilisées.

Tableau 1 : récapitulatif de la taille des reins chez le fœtus en fonction de l'âge gestationnel d'après Cohen et al (14).

Age gestationnel (SA)	Longueur moyenne en cm	DS	95% IC	n
18	2.2	0.3	1.6-2.8	14
19	2.3	0.4	1.5-3.1	23
20	2.6	0.4	1.8-3.4	22
21	2.7	0.3	2.1-3.2	20
22	2.7	0.3	2.0-3.4	18
23	3.0	0.4	2.2-3.7	13
24	3.1	0.6	1.9-4.4	13
25	3.3	0.4	2.5-4.2	9
26	3.4	0.4	2.4-4.4	9
27	3.5	0.4	2.7-4.4	15
28	3.4	0.4	2.6-4.2	19
29	3.6	0.7	2.3-4.8	12
30	3.8	0.4	2.9-4.6	24
31	3.7	0.5	2.8-4.6	23
32	4.1	0.5	3.1-5.1	23
33	4.0	0.3	3.3-4.7	28
34	4.2	0.4	3.3-5.0	36
35	4.2	0.5	3.2-5.2	17
36	4.2	0.4	3.3-5.0	36
37	4.2	0.4	3.3-5.1	40
38	4.4	0.6	3.2-5.6	32
39	4.2	0.3	3.5-4.8	17
40	4.3	0.5	3.2-5.3	10
41	4.5	0.3	3.9-5.1	4

Age gestationnel : âge gestationnel en semaines d'aménorrhée calculé à partir du diamètre bipariétal, de la longueur fémorale et de la circonférence abdominale.

DS : Déviation Standard

95% IC : 95% dans l'intervalle de confiance

n : nombre de fœtus.

1.5 REINS HYPERECHOGENES CHEZ LE FŒTUS

1.5.1 DEFINITION

Jusqu'au début du deuxième trimestre de grossesse, le parenchyme rénal fœtal est isoéchogène par rapport aux tissus adjacents, parenchyme hépatique, splénique et graisse des espaces rétro-péritonéaux (68, 83). Ensuite, au fur et à mesure que l'on se rapproche du terme, l'échogénicité de la graisse périrénale augmente et permet alors une meilleure définition des contours rénaux puisque le cortex rénal apparaît lui hypoéchogène (83). L'échogénicité globale du rein fœtal diminue au cours des premières semaines d'aménorrhées et la différenciation cortico-médullaire apparaît progressivement autour de 28 SA environ.

L'échogénicité du cortex rénal chez le fœtus est, comme chez l'adulte, toujours comparée à l'échogénicité du parenchyme hépatique, et doit s'en rapprocher le plus possible pour parler de cortex d'échogénicité normale (20). La médullaire, composée des pyramides de Malpighi de forme triangulaire, est hypoéchogène par rapport au cortex. Cette hypoéchogénicité s'explique par la présence d'urine dans les tubules.

On parle alors de reins hyperéchogènes chez le fœtus lorsque l'échogénicité corticale est globalement augmentée par comparaison à l'échogénicité hépatique (20). L'échogénicité de la médullaire rénale est normale ou augmentée, il en découle un aspect d'hyperéchogénicité globale avec conservation de la différenciation cortico-médullaire ou avec dédifférenciation cortico-médullaire, que les reins soient de taille normale, diminuée ou augmentée.

L'hyperéchogénicité corticale du parenchyme rénal peut être la seule anomalie du tractus urinaire retrouvée au cours du suivi échographique pendant la grossesse. Elle ne correspond parfois qu'à une simple variante de la normale. Le rein retrouve alors une échogénicité habituelle au cours de la grossesse ou des premières semaines de vie extra-utérine, sans qu'aucune étiologie ne soit retrouvée. La quantité de liquide amniotique reste normale tout au long de la grossesse et les fonctions rénales ne sont pas perturbées en prénatal comme après la naissance (10).

Cependant, lorsque l'hyperéchogénicité des reins est le reflet d'une maladie rénale, elle ne présage en rien de la gravité de l'atteinte rénale et ne permet pas de porter un pronostic en ce qui concerne la fonction rénale à court ou à long terme. Le facteur essentiel pour l'évaluation de la fonction rénale fœtale est la quantité de liquide amniotique.

1.5.2 LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DE L'HYPERECHOGENICITE RENALE CHEZ LE FOETUS

L'hyperéchogénicité rénale chez le fœtus n'est pas pathognomonique d'une maladie rénale, mais sa présence est un signe d'appel à prendre en compte (20).

Les différents diagnostics à évoquer devant une augmentation de l'échogénicité des reins chez un fœtus doivent tenir compte non seulement du site de l'anomalie d'échostructure : corticale, médullaire ou les deux, avec ou non conservation de la différenciation cortico-médullaire, mais également (20, 48, 67) :

- de la taille des reins,
- de la bilatéralité ou non,

- de l'aspect du rein controlatéral lorsqu'il n'est pas atteint,
- de la quantité du liquide amniotique et de l'évaluation du retentissement sur la diurèse,
- des éventuelles malformations associées.

Trois types d'atteintes peuvent être échographiquement définies :

- des gros reins hyperéchogènes avec anomalies d'architecture,
- des petits reins hyperéchogènes avec anomalies d'architectures,
- des reins de taille normale avec une médullaire hyperéchogène prédominant aux pyramides, le reste de l'architecture rénale étant normale (72).

On peut alors définir des grands groupes d'étiologies :

- la présence de multiples petits kystes non individualisables échographiquement,
- la présence d'un œdème,
- de calcifications ou d'une infiltration tumorale *tableau II* (47),
- on peut également y ajouter le reflux vésico-rénal (17) et certaines atteintes infectieuses comme le CMV (12).

Le premier grand groupe étiologique regroupe les maladies kystiques héréditaires : la polykystose autosomique dominante et la polykystose autosomique récessive principalement, mais aussi les atteintes rénales multikystiques entrant dans le cadre de multiples syndromes malformatifs.

Tableau II : récapitulatif des atteintes rénales responsables d'une hyperéchogénicité du parenchyme rénal chez l'enfant ou chez l'adulte d'après Krensky (47)

Diagnostic
Polykystose autosomique dominante
Polykystose autosomique récessive
Syndromes polymalformatifs
Syndromes néphrotiques congénitaux
Glomérulonéphrites
Syndrome urémo-hémolytique
Dysplasie rénale
Lymphome
Insuffisance rénale chronique

1.5.2.1 ATTEINTE RENALE AVEC KYSTES

1. Polykystose autosomique récessive
2. Polykystose autosomique dominante
3. Dysplasie multikystique (83)
4. Néphropathie tubulo-interstitielle avec microkystes corticaux.

5. Syndromes malformatifs

A /Aberrations chromosomiques : certaines trisomies (37)

B /Syndromes polymalformatifs complexes

- Syndrome de Meckel (83)

Le syndrome de Meckel-Gruber est une maladie autosomique récessive, associant une atteinte rénale polykystique bilatérale avec méningo-encéphalocèle occipitale, polydactylie : le caryotype est normal.

En période anténatale, les manifestations rénales se traduisent par une hyperéchogénicité avec néphromégalie.

- Syndrome de Zellweger

Ce syndrome, autosomique récessif, peut associer des anomalies cardiaques, des malformations cérébrales, des anomalies du squelette, une dysmorphie faciale, une atteinte hépatique pouvant aller jusqu'à la cirrhose et des lésions rénales proches du syndrome de Meckel.

- Syndrome de Jeune

C'est une maladie autosomique récessive de type chondrodysplasie avec dystrophie thoracique asphyxiante liée à une rétraction thoracique avec des côtes courtes et horizontalisées. C'est une atteinte constamment létale.

L'atteinte rénale est inconstante et se caractérise par des kystes corticaux parfois associé à une dysplasie du parenchyme rénal.

- Syndrome d'Ivemark II

Ce syndrome, létal, associe une dysplasie kystique rénale, hépatique et pancréatique. Au niveau des reins, l'atteinte se caractérise par une dysplasie micropolykystique cortico-médullaire avec présence de tubes primitifs ou de tissu cartilagineux.

- Syndrome de Debakan

Sa transmission est génétique, autosomique récessive. Il associe des malformations cérébrales à une dysplasie rénale.

- Nanisme acrodysgénital létal

Il se caractérise par des anomalies faciales, une polydactylie, des malformations cérébrales et une dysplasie rénale.

C /Les phacomatoses

- Principalement la sclérose tubéreuse de Bourneville

Elle se caractérise par la présence d'angiofibromes cutanés et d'hamartomes diffus. L'atteinte rénale peut être au premier plan avec présence d'angiomyolipomes rénaux voire de kystes.

6. Certaines dysplasies rénales multikystiques, généralement bilatérales.

1.5.2.2 ATTEINTE RENALE TUMORALE

1. La néphroblastomatose peut être isolée ou associée à des syndromes malformatifs comme dans la trisomie 18 ou le syndrome de Beckwith-Wiedmann.

Elle est définie par la présence d'îlots de cellules indifférenciées du blastème rénal.

Elle peut être observée in utéro, et chez l'enfant le plus souvent avant l'âge de 2 ans.

La présence de néphroblastomes n'altère pas la fonction rénale, le principal risque à long terme est la transformation maligne (tumeur de Wilms) qui peut survenir dans moins de 1% des cas.

2. La tumeur de Bolland : c'est un néphrome mésoblastique.

1.5.2.3 SYNDROMES NEPHROTIQUES

1. Syndrome néphrotique congénital type finlandais (83)

Maladie héréditaire à transmission autosomique récessive responsable d'une importante néphromégalie avec atteinte de la filtration glomérulaire.

Hyperéchogénicité rénale avec conservation de la différenciation cortico-médullaire.

2. Sclérose mésangiale diffuse (37)

L'atteinte rénale par sclérose mésangiale diffuse est bilatérale, avec augmentation de la taille et de l'échogénicité des reins, elle peut parfois être un diagnostic différentiel des polykystoses rénales.

1.5.2.4 NEPHROCALCINOSE

1. Acidose tubulaire distale

Il existe une hyperéchogénicité parenchymateuse rénale bilatérale secondaire à des dépôts calciques interstitiels. Les reins sont le plus souvent de taille normale.

2. Oxalose ou hyperoxalurie héréditaire

Elle se caractérise par des dépôts d'oxalate de calcium dans les tissus dont le rein. La sémiologie échographique retrouve une hyperéchogénicité médullaire mais elle peut également être corticale ou cortico-médullaire.

1.5.2.5 THROMBOSE DE LA VEINE RENALE

Les reins apparaissent augmentés de taille, hyperéchogènes présentant des anomalies d'architectures avec un parenchyme rénal hétérogène. Les reins sont congestifs, avec un œdème diffus (72).

L'association avec un diabète maternel est fréquente.

1.5.2.6 HYPERTROPHIE RENALE BILATERALE BENIGNE

1. Syndrome de Beckwith-Wiedeman (83)

Ce syndrome ne semble pas avoir de transmission génétique identifiée à ce jour.

Il associe un gigantisme, une macroglossie, une omphalocèle, une viscéromégalie, des anomalies cardiaques, une hémihypertrophie des membres, un retard mental et une hypoglycémie néonatale.

L'atteinte rénale se caractérise par une néphroblastomatose diffuse, avec une prédisposition aux tumeurs rénales malignes.

In utéro, il peut être un des diagnostics différentiels de la PKAD car il associe une atteinte rénale sans anomalie de la quantité de liquide amniotique.

2. Hémihypertrophie corporelle congénitale

Elle comporte une hypertrophie congénitale idiopathique de la totalité ou de seulement une partie de l'hémicorps. L'atteinte rénale se caractérise par une néphromégalie uni ou bilatérale, des reins en éponge, une néphroblastomatose.

1.5.2.7 NEPHROMEGLIES BILATERALES TRANSITOIRES

Il s'agit de la découverte anténatale échographique de deux gros reins hyperéchogènes isolés sans autre anomalie de l'appareil urinaire, avec un liquide amniotique conservé.

L'évolution se fait vers un retour spontané à la normale au cours de la grossesse, le plus souvent après la naissance dans la première année. Le suivi au long court ne retrouve pas d'altération de la fonction rénale (49).

2 DEFINITIONS ET RAPPELS

La terminologie est un élément important pour la compréhension de la PKAD et de ses diagnostics différentiels.

2.1 KYSTE RENAL

Un kyste rénal est une portion de néphron dilaté bordé par un épithélium (1), que le parenchyme rénal soit le siège d'une dysplasie ou non.

On parle de rein kystique lorsqu'il existe au moins trois kystes dans un même rein.

Le terme de polykystose rénale est strictement réservé à deux maladies génétiques héréditaires avec atteinte rénale bilatérale : la polykystose autosomique dominante et la polykystose autosomique récessive (PKAR).

Les kystes peuvent se développer à partir de n'importe quel segment du néphron dans la PKAD tandis que dans la PKAR seuls les tubes collecteurs sont touchés.

Dans ces deux maladies, la présence de zone de dysplasie n'est pas obligatoire.

Le terme de dysplasie rénale multikystique se caractérise par la présence de kystes de taille variable associés à des la présence de tubes primitifs dans la médullaire et d'îlots de cartilages dans la corticale.

On retrouve également des zones de parenchyme rénal mature (13).

2.2 CLASSIFICATION DES MALADIES KYSTIQUES DU REIN CHEZ L'ENFANT

La classification actuelle des maladies kystiques du rein chez l'enfant a été proposée par le comité de classification de nomenclature et de terminologie en urologie.

Cette classification basée sur les données génétiques remplace l'ancienne classification de OSATHANOND et POTTER mise en place en 1964, longtemps utilisée mais devenue obsolète et insuffisante en pathologie clinique (79). L'ancienne nomenclature était basée sur des critères morphologiques et pathogéniques. Elle était constituée de 4 groupes :

- POTTER type I : représenté par la polykystose autosomique récessive ou de type infantile,
- POTTER type II : représenté par la polykystose autosomique dominante ou de type adulte,
- POTTER type III : dysplasie rénale avec kystes, d'origine non génétique, (IIIa taille rénale normale ou augmentée, IIIb taille rénale diminuée),
- POTTER type IV : kystes secondaires à une pathologie obstructive urétérale.

Actuellement, on regroupe en deux grandes catégories les atteintes rénales kystiques décrites dans l'ancienne nomenclature: les maladies kystiques d'origine génétiques et les maladies kystiques non génétique, *tableau III* (3).

Tableau III : Classification actuelle des maladies kystiques de l'enfant d'après Avni (3).

Maladies kystiques génétiques	Maladies kystiques non génétiques
Maladie polykystique récessive (PKAR)	Rein multikystique
Maladie polykystique dominante (PKAD)	Kyste para-pyélique
Néphronophtise	Kyste séreux simple
Maladie kystique de la médullaire	Diverticule pré-caliciel
Syndrome néphrotique congénital familial	Maladie de Cacci-Ricci
Kystes associés à des syndromes malformatifs.	Kyste multiloculaire

2.2.1 LES MALADIES KYSTIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE GENETIQUE

2.2.1.1 La polykystose rénale autosomique récessive (PKAR)

La polykystose rénale autosomique récessive est une maladie héréditaire diffuse caractérisée par sa transmission autosomique récessive et la permanence de l'atteinte hépatique et rénale. C'est une maladie rare dont l'incidence est évaluée à environ 1/40000 individus. Chaque enfant né d'un parent atteint a 25% de risque d'être porteur du gène déficient. La PKAR est une maladie monogénique, mais le gène responsable n'a pas encore été identifié. Elle associe une atteinte rénale à une atteinte hépatique constante, la gravité de l'atteinte hépatique étant le plus souvent inversement proportionnelle à l'importance de l'atteinte rénale.

Cette dernière consiste en la présence de dilatations kystiques diffuses localisées aux tubes collecteurs des deux reins, responsables d'une importante néphromégalie pouvant atteindre plus 2 à plus 4 déviations standard dans la forme dite maligne, ce qui entraîne une hyperéchogénicité corticale avec dédifférenciation cortico-médullaire. Les kystes sont le plus souvent inférieurs à 2 cm. Il s'y associe une fibrose interstitielle variable en fonction du degré d'atteinte tubulaire (40).

Des lésions hépatiques sont constamment associées sous formes d'une dysgénésie biliaire caractérisée par une prolifération de canaux biliaires ectasiques au sein d'espaces portes élargis, associée à une fibrose péri-portale. L'atteinte hépatique bien que constante peut avoir une expression clinique très variée allant de formes asymptomatiques à des formes avec insuffisance hépato-cellulaire.

Chez le fœtus atteint de PKAR, les reins sont augmentés de taille, leur échostructure apparaît plus ou moins hyperéchogène. Il s'y associe une hypoplasie pulmonaire secondaire à l'oligoamnios lui-même induit par l'insuffisance rénale.

2.2.1.2 La polykystose autosomique dominante (PKAD)

La PKAD est une polykystose classiquement révélée à l'âge adulte. Sa forme précoce périnatale peut simuler la PKAR.

La PKAD sera détaillée au chapitre 3, mais nous avons voulu regrouper sous forme d'un tableau comparatif les différents critères de classification dans l'une ou l'autre des atteintes polykystiques autosomiques afin de mettre en avant les différences, *tableau IV*.

Tableau IV : Classification et critères de différenciation des polykystoses autosomiques dominante et récessive d'après Zerres (80).

	PKAR	PKAD
Synonyme	Maladie polykystique de l'enfant, Potter type I	Maladie polykystique de l'adulte Potter type III
Incidence	1/40 000	1/1000
Forme du rein	Conservée	Conservée
Taille	Augmentée, peut être normale en début d'évolution	Augmentée, peut être normale en début d'évolution
Symétrie	Le plus souvent symétrique	Symétrique, asymétrie possible en début d'évolution
Localisation des kystes	Tubes collecteurs dilatés	Tous les segments du néphron, tubes collecteurs Compris
Pathologie de l'appareil urinaire associée	Absence d'anomalie urinaire associée	Absence d'anomalie urinaire associée
Taille des kystes	De 2mm à plusieurs cm	De petite taille au début de la maladie, à plusieurs cm en fin d'évolution
Anomalies hépatiques	Fibrose hépatique congénitale	1/3 des patients adulte présentent des kystes, rare chez l'enfant
Symptômes associés	Kystes pancréatiques rares	Anévrismes intra-crâniens, kystes hépatiques pancréatiques, ovariens
Manifestations cliniques	En période néonatale : détresse respiratoire Chez enfant survivant : insuffisance rénale et hypertension portale	Apparaissent le + souvent entre 30 et 50 ans : douleurs, gros reins, Protéinurie, hématurie, HTA, infections urinaires, hémorragie cérébrale. Rares chez l'enfant, détresse respiratoire et insuffisance rénale possible chez les nouveaux nés.

2.2.1.3 Les maladies rénales kystiques associées à des syndromes malformatifs

Au cours de ces syndromes, l'atteinte rénale n'est pas constante, et elle permet rarement de faire le diagnostic de la maladie.

2.2.1.3.1 Syndromes malformatifs autosomiques dominants

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) en est le principal représentant. Elle se caractérise par un retard mentale, une épilepsie et des anomalies cutanées liées à la présence d'angiofibromes.

L'atteinte rénale peut être la seule manifestation de la STB, les lésions rénales sont représentées par des angiomyolipomes, des kystes ou des cancers par ordre de fréquence décroissante.

Chez les enfants, avant la deuxième décennie, les lésions rénales sont essentiellement kystiques (2). Ces kystes peuvent être présents à la naissance, donc diagnostiqués en période anténatale. La multiplicité des kystes peut simuler un aspect de polykystose autosomique dominante (2).

Chez le fœtus, lorsque l'atteinte rénale de la sclérose tubéreuse de Bourneville est kystique, elle fait partie des diagnostics différentiels de la PKAD.

2.2.1.3.2 Syndromes malformatifs autosomiques récessifs

- Syndrome de Meckel-Grüber.

L'atteinte rénale fœtale est constante sous forme de gros reins hyperéchogènes polykystiques. Il s'y associe deux signes principaux : la méningo-encéphalocèle occipitale et la polydactylie. Le caryotype est normal.

- Dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune.

C'est une forme létale de chondrodysplasie. Les anomalies rénales sont variables et le plus souvent représentées par des kystes corticaux.

- Syndrome hépato-cérébro-rénal de Zellweger.

- Syndrome de Goldston.

- Chondrodysplasie ponctuée.

- Syndrome de Bardet-Biedl.

Il associe une obésité, un hypogonadisme, une rétinite pigmentaire, un retard mental et une atteinte rénale fréquente. Cette dernière peut prendre la forme d'une néphromégalie hyperéchogène, on peut parfois retrouver des kystes rénaux.

2.2.1.3.3 Syndromes dominants liés à l’X

Le syndrome oro-facio-digital de type I présente des kystes rénaux dont l’aspect se rapproche de la polykystose dominante.

2.2.1.3.4 Les aberrations chromosomiques

Les anomalies rénales sont relativement fréquentes aux cours des aberrations chromosomiques. Elles peuvent être localisées au cortex ou diffuse. Dans certains cas, les reins peuvent être volumineux et simuler une polykystose.

Les maladies chromosomiques, au cours desquelles une atteinte rénale est possible, sont principalement (37):

- La trisomie 13 : l’atteinte rénale est constituée de dilatations kystiques non obstructives.
- La trisomie 18 : on peut également observer la présence de kystes in utéro.
- La trisomie 21 : l’atteinte rénale kystique est plus exceptionnelle.

2.2.2 LES MALADIES KYSTIQUES DE L’ENFANT D’ORIGINE NON GENETIQUE

Ces atteintes rénales kystiques sont beaucoup plus rares chez l’enfant, mais elles peuvent parfois être diagnostiquées au cours des premières années de vie et faire partie des diagnostics différentiels qui se posent devant la présence de kyste rénal (3).

2.2.2.1 Le rein multikystique

C’est la plus fréquente des maladies kystiques du rein de l’enfant.

Les reins présentent de multiples kystes en communication partielle ou totale entre eux, l’uretère sous-jacent étant le plus souvent hypoplasique ou atrophique rarement en communication avec les kystes.

Certaines dilatations pyélo-calicielles aiguës de diagnostic précoce peuvent évoluer vers une atteinte multikystique.

La forme bilatérale est incompatible avec la vie. Elle s’intègre souvent dans le cadre d’un syndrome polymalformatif de type Meckel, Jeune.

2.2.2.2 Le kyste séreux simple

Ce sont des kystes uniloculaires, entourés d’une paroi fibreuse, bordée d’un épithélium plat, sans éléments rénaux. Le kyste simple peut être découvert à n’importe quel âge, sa fréquence augmente avec l’âge.

2.2.2.3 Le kyste para-pyélique

Le kyste para-pyélique peut être uniloculaire ou composé de plusieurs kystes, il se développe dans le sinus du rein. Sa paroi est fine et fibreuse, recouverte d'un épithélium plat.

Son étiologie reste incertaine, il semblerait qu'il s'agisse d'ectasies lymphatiques développées dans les suites d'une obstruction lymphatique intra-sinuale.

C'est un kyste extra-parenchymateux, intra-sinusal.

Le kyste para-pyélique est exceptionnel chez l'enfant.

2.2.2.4 Diverticule pré-caliciel

C'est une cavité intra-parenchymateuse remplie d'urine et bordée par un épithélium transitionnel qui communique avec la tige d'un calice normal par un canal très étroit.

Il siège préférentiellement au pôle supérieur du rein, il est plus souvent unique que multiple.

Il semblerait qu'il s'agisse d'une anomalie de division d'un bourgeon urétéral qui au lieu de donner un petit calice aboutit à la formation d'un kyste communicant.

2.2.2.5 Maladie de Cacci-Ricci

Cette maladie se caractérise par une dilatation kystique des tubes collecteurs à l'intérieur d'une ou de plusieurs pyramides, les autres territoires du rein sont normaux. Un seul ou les deux reins peuvent être touchés. La pathogénie est inconnue, elle pourrait être congénitale ou secondaire à une atteinte dégénérative des tubes collecteurs.

Les reins peuvent être légèrement augmentés de volume.

2.2.2.6 Kyste multiloculaire ou cystadénome

Cette entité regroupe plusieurs types de tumeurs en fonction de la variabilité du stroma cellulaire les composant. L'examen histologique des parois retrouve des cellules musculaires lisses et fibreuses mais aussi des cellules mésenchymateuses immatures. On peut également retrouver des éléments dysplasiques ou des tubules ou des glomérules différenciés.

C'est une tumeur intra-rénale ronde, bien limitée par une paroi fibreuse avec de multiples logettes non communicantes. Le contenu est un liquide clair.

Ces tumeurs kystiques peuvent être de malignité croissante : du néphrome mésoblastique kystique au néphroblastome kystique.

3 LA POLYKYSTOSE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

3.1 EPIDEMIOLOGIE

La polykystose autosomique dominante est la plus fréquente des maladies rénales héréditaires : elle atteint au moins 1 individu sur 1000, ce qui représente environ 60 000 personnes en France. Elle est responsable de 5 à 10 % des insuffisances rénales terminales chez l'adulte (25).

L'insuffisance rénale chronique touche environ 60 à 80% des patients atteints de PKAD. Cependant il est aujourd'hui bien établi que 20 à 40 % des malades atteints de polykystose rénale autosomique dominante n'évolueront pas vers l'insuffisance rénale terminale et décéderont d'une cause indépendante (64).

3.2 ANATOMOPATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La polykystose autosomique dominante est une maladie systémique définie avant tout anatomiquement par l'atteinte rénale toujours bilatérale et par la présence de kystes atteignant tous les segments des néphrons : anse de Henlé, espace de Bowman, mais aussi les tubes collecteurs (77). Ce qui explique l'atteinte globale du rein : les kystes sont localisés dans le cortex comme dans la médulla. Ils sont toujours de taille et de répartition irrégulières. Schéma 11 (76) corrélation anatomopathologique et sémiologie échographique chez le fœtus comme chez l'enfant.

L'examen histologique typique des reins atteints de polykystose dominante met en évidence un aspect de dilatation microkystique au niveau de tous les segments néphroniques.

Le développement des kystes serait lié à trois phénomènes (*figure 3 et 4 : aspect en microscopie optique et en microscopie électronique*), (64):

- ***sécrétion : soit par modification de polarité de la pompe Na-K-ATPase, soit par sécrétion transépithéliale de chlorure,***
- ***prolifération des cellules bordant les kystes avec hyperplasie épithéliale micropapillaire (44),***
- ***remodelage de la basale cellulaire des épithéliums formant les kystes.***

Ces anomalies permettraient également d'expliquer la présence de kystes dans d'autres organes.

Au niveau rénal, tous les tubules ne sont pas atteints de façon équivalente ce qui pourrait s'expliquer par leur origine génétique différente.

Le rein garde cependant une organisation architecturale et une morphogénèse normales. Le parenchyme initialement sain est progressivement altéré par un processus de fibrose, d'atrophie tubulaire et de sclérose glomérulaire (4).

L'atteinte peut être asymétrique en début d'évolution, mais on trouvera rapidement des kystes dans les deux reins, (*figure 1 et 2 : aspect macroscopique et aspect en coupe de la PKAD chez l'adulte*).

Classiquement, l'apparition des kystes rénaux macroscopiques se fait généralement après 30 ans sauf dans les formes à expression précoce où des micro-kystes peuvent se former chez le fœtus.

Ces micro-kystes ne sont pas individualisables en échographie mais leurs interfaces sont responsables d'une hyperéchogénicité corticale avec accentuation de la différenciation cortico-médullaire (20).

Au fil des années, seules l'augmentation de la taille et du nombre des kystes expliquent les modifications de la sémiologie échographique avec apparition de kystes macroscopiquement visibles.

La physiopathologie de l'insuffisance rénale (IR), au cours de la PKAD, pourrait s'appuyer sur la présence de cellules inflammatoires et de la fibrose au sein de l'interstitium des kystes (64).

Des cytokines et des facteurs de croissance joueraient également un rôle dans l'atteinte fonctionnelle rénale (64).

Figure 1 : Aspect macroscopique de l'atteinte rénale chez un patient adulte atteint de PKAD

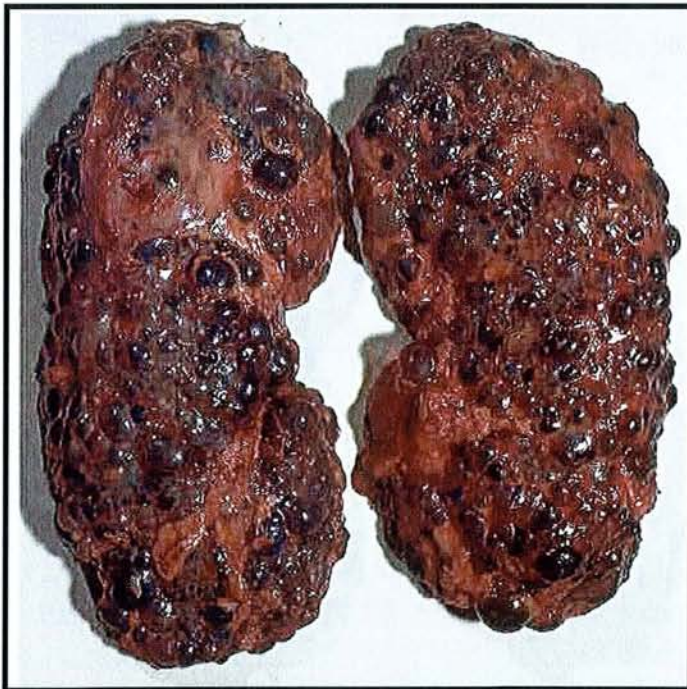


Figure 2 : Aspect en coupe de l'atteinte rénale



Figure 3 : Aspect en microscopie optique

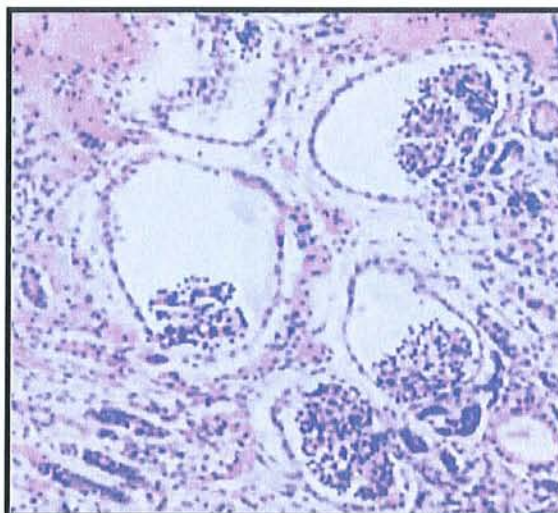
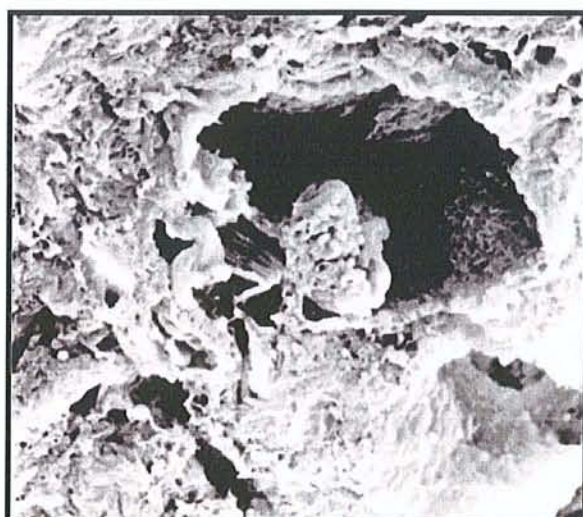


Figure 4 : Aspect en microscopie optique à balayage



La PKAD se caractérise également par une atteinte extra-rénale. C’est une maladie systémique caractérisée par la formation de kystes ou d’anomalies structurales secondaires à un déficit de gènes codant pour des protéines entrant dans la configuration de cellules dont la fonction peut être structurale, de régulation ou enzymatique. C’est pourquoi la PKAD comporte également des atteintes de l’arbre vasculaire, des valves cardiaques, de l’appareil gastro-intestinal, du foie, de l’appareil génital et des reins (44) *tableau V*.

Le deuxième organe le plus souvent atteint après les reins est le foie. Les kystes sont d’origine biliaire, et leur formation est probablement secondaire à un défaut de transport de soluté comme au niveau rénal. Le nombre de kystes intra-hépatiques semble corrélé à l’âge des patients, au degré de l’atteinte rénale et au degré de l’insuffisance rénale (44).

Il semble également établi que l’atteinte hépatique est plus précoce et plus sévère chez la femme que chez l’homme (64).

L’arbre vasculaire est aussi fréquemment touché sous la forme d’anévrismes en particulier intra-crâniens.

La prévalence des anévrismes intra-crâniens est d’environ 8 % dans la PKAD, ils représentent une des complications les plus graves.

Tableau V : récapitulatif des différents organes et appareils pouvant être atteints dans la polykystose rénale autosomique dominante d’après Kaehny (44).

Appareil Génito-urinaire	Reins polykystiques Kystes ovariens
Appareil Gastro-intestinal	Kystes biliaires Kystes pancréatiques Diverticules coliques
Appareil Musculo-squelettique	Hernie inguinale
Appareil Cardiovasculaire	Anomalie des valves cardiaques Anévrismes sacculaires des artères cérébrales Anévrisme de l'aorte thoracique

3.3 GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

La polykystose autosomique dominante est une maladie génétique, dont la transmission des gènes déficitants se fait le plus souvent par transmission intra-familiale ou plus rarement par néo-mutation d’un gène. La maladie est génétiquement hétérogène, en effet elle est due à des mutations pouvant toucher au moins l’un des trois loci suivant appelés PKD1, PKD2, et PKD3.

Les évolutions en biologie moléculaire ainsi que la localisation de deux des trois gènes de la polykystose rénale dominante permettent un diagnostic certain par analyse de l’ADN dans certains cas cliniques atypiques.

Enfin, lorsqu’une néo-mutation a été identifiée dans une famille, la biologie moléculaire permet de tester tout autre membre asymptomatique.

La confirmation du diagnostic par la génétique peut notamment être proposée lorsqu’il existe un risque élevé de récurrence précoce avec évolution rapide de la PKAD quand PKD1 est en cause (59).

3.3.1 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

La transmission génétique de la maladie est dite autosomique dominante car chaque génération issue d'un individu atteint a un risque de 50% d'hériter du gène pathologique. Tous les patients porteurs du gène atteint présenteront des signes cliniques de la maladie, cependant il existe des différences d'expression du phénotype en raison de la pénétrance variable de la maladie d'autant que chaque gène impliqué semble entraîner des variations dans la gravité de la maladie et dans l'évolution à long terme (60). En effet, certaines études tendent à démontrer que le gène PKD1 serait responsable d'une évolution plus rapide de la maladie avec l'apparition d'une insuffisance rénale à un âge plus précoce (77).

Cependant, il peut exister des cas de PKAD chez des individus sans antécédents familiaux. En effet, 5 à 8 % des PKAD sont le fait de néomutations (13).

3.3.2 LOCALISATION ET FONCTION DES GENES IMPLIQUES DANS LA PKAD

Actuellement trois loci ont été identifiés comme responsables de la polykystose autosomique dominante : PKD1, PKD2, PKD3. Seuls les deux premiers gènes ont été identifiés et localisés. Le gène PKD1 a été localisé en 1985 sur le bras court du chromosome 16 (16p13.3), PKD2 dont le gène est localisé sur le chromosome 4 (4q13-23) a été identifié en 1994, enfin un troisième locus appelé PKD3 semble impliqué dans un nombre réduit de polykystoses rénales dominantes pour lesquelles aucune relation avec les deux gènes connus n'a pu être mis en évidence. Actuellement, la localisation de ce gène est encore inconnue.

PKD1 semble responsable de 85 à 95 % des polykystoses autosomiques dominantes (24,63). PKD2 selon les études semble impliqué dans 4 à 10% des PKAD.

Tableau VI : Principales manifestations de la PKAD : Effets des gènes PKD1 et PKD2 d'après Pirson (64).

	PKD1	PKD2
Reins Kystes Age moyen à l'IRT Gravité dès l'enfance	Constants 55 Possible, très rare	Constants 70 ?
Foie Kystes biliaires Fibrose hépatique congénitale	Fréquents(60-80%) Possible, rare	Fréquents ?
Anomalies vasculaires Anévrisme cérébral	Rare	Rare

IRT : insuffisance rénale terminale

Cependant, il semblerait que les trois gènes impliqués dans la PKAD soient plus ou moins dépendants les uns des autres. PKD1 pourrait être le régulateur de l'activité de PKD2 (64). Le gène codant PKD1 est responsable de la formation d'une protéine appelée polycystine 1. L'analyse des séquences des polypeptides la composant suggère que ses fonctions sont proches des fonctions d'une glycoprotéine de membrane intervenant dans la cohésion cellule-cellule ou cellule-matrice (34, 77). Cette glycoprotéine serait essentiellement extra-cellulaire avec plusieurs domaines transmembranaires et une extrémité intracytoplasmique.

Elle semblerait correspondre à une protéine liant et stabilisant l'ATPase. Elle pourrait agir comme un récepteur de membrane permettant la transmission de signaux de la surface vers le compartiment cytoplasmique des cellules, ce qui pourrait en partie expliquer la diversité des organes pouvant être atteints.

Dans le cas de la PKAD la formation des kystes serait secondaire à une répartition anormale des composants membranaires qui sont habituellement en position polaire.

Au cours de la PKAD, l'enzyme NA-K-ATPase se trouve dans la membrane apicale des cellules qui bordent les kystes alors qu'elle est localisée dans la membrane latéro-basale au sein des néphrons normaux, position permettant le flux de solutés hors des tubules (32, 64). La mauvaise localisation de cette enzyme pourrait expliquer l'accumulation de liquide et la formation des kystes dans certains tubules.

La plupart des kystes sont situés dans le cortex profond ce qui s'explique par la néphrogénèse centrifuge (59).

La protéine codée par PKD2 est appelée polycystine 2, son rôle précis est encore inconnu mais cette protéine aurait des similitudes avec des canaux calcium voltage dépendants (13, 77). Elle présente 50% de similitudes avec la polycystine 1 mais ces deux extrémités sont intracellulaires.

Actuellement la protéine codée par le troisième gène mis en cause dans la PKAD n'a pas encore été identifiée.

3.3.3 BIOLOGIE MOLECULAIRE

Les deux gènes identifiés ont été localisés sur les chromosomes grâce à la génétique inverse. Le diagnostic en biologie moléculaire est complexe chez un individu lambda, par contre lorsqu'une mutation a été identifiée dans une famille, il est très facile de tester les autres membres de la famille.

Dans les familles informatives dont le gène défaillant a été identifié, le diagnostic peut se faire en biologie moléculaire chez le fœtus à partir de biopsie de trophoblaste.

L'analyse de l'ADN avec confirmation du diagnostic, chez un individu asymptomatique mais à risque, ne permet aucune hypothèse sur l'âge de survenue de l'atteinte rénale ni sur la gravité et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

3.4 SEMIOLOGIE ECHOGRAPHIQUE

L'évolution de la sémiologie échographique du fœtus à l'enfant et de l'enfant à l'adulte est principalement liée à l'augmentation du nombre et de la taille des kystes.

Ces kystes seraient déjà présents in utero chez la plupart des patients atteints mais ne seraient pas toujours responsables d'anomalies échographiques notamment au début de leur formation, lorsque leur taille est microscopique (22).

3.4.1 DIAGNOSTIC CHEZ L'ADULTE

A l'âge adulte, la PKAD est le plus souvent diagnostiquée au cours de la 4^{ème} voire 5^{ème} décennie, lorsqu'il n'existe pas d'antécédents familiaux connus. En effet, la maladie reste souvent muette sur le plan clinique avant l'âge adulte.

Le diagnostic peut être fortuit au décours d'examen réalisés pour une symptomatologie extra-rénale ou au décours de bilans demandés devant des douleurs abdominales, une hématurie, une protéinurie, une hypertension artérielle. Cette dernière est d'ailleurs un symptôme précoce mais souvent négligé.

Parmi les autres manifestations cliniques, les infections urinaires sont fréquentes, surtout chez les femmes, et les hématuries dues au saignement d'un kyste ne sont pas rares.

Les examens d'imagerie permettent alors de découvrir de multiples kystes rénaux bilatéraux de différente taille, de grand axe le plus souvent supérieure à 2 cm.

La présence de kyste simple étant exceptionnelle avant 30 ans et rare avant 50 ans, dans la population générale, il est donc possible d'affirmer le diagnostic sur la seule présence de kystes chez l'adulte.

Dans les familles à risque, porteuses du gène de la polykystose autosomique dominante, il est admis que l'absence de kystes rénaux avant l'âge de 30 ans ne reflète pas l'absence d'atteinte génétique. En effet, la sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de PKAD est de 100% à partir de l'âge de 30 ans, que le gène mis en cause soit PKD1 ou PKD2 (16,61).

Avant 30 ans, la sensibilité de l'échographie est d'environ 97% pour le gène PKD1 et de seulement 65% pour PKD2 (61). C'est pourquoi, lors de l'enquête familiale réalisée devant la découverte d'anomalies fœtales, l'échographie de dépistage est réalisée dans la fratrie, chez les parents de plus de trente ans ou les grands-parents lorsque les parents ne sont pas âgés de trente ans.

3.4.2 DIAGNOSTIC CHEZ L'ENFANT

Depuis quelques années, la PKAD n'est plus strictement assimilée à une polykystose de type adulte. Les manifestations cliniques de la PKAD peuvent être précoces avec révélation au cours de l'enfance soit par la découverte de kystes rénaux soit par l'apparition de signes cliniques, les plus fréquents étant l'hypertension artérielle, l'hématurie et les infections urinaires. Elle peut également se révéler par des douleurs abdominales, par la palpation de gros reins, par une protéinurie.

On peut distinguer les enfants atteints de PKAD en deux groupes en fonctions de leurs antécédents : font-ils partis d'une famille informative ou non ?

Dépistage systématique dans l'enfance chez les familles à risque :

Le pouvoir de détection de l'atteinte rénale grâce à l'échographie dans une famille « à risque » augmente avec l'âge de l'enfant (42). Beaucoup d'enfants atteints présenteraient déjà des kystes rénaux à l'âge de 10 ans. D'après Fick-Brosnahan et al, environ 60% des enfants de moins de 5ans et 75 à 80% des enfants âgés de 5 à 18 ans présenteraient des kystes rénaux (22).

Dans cette même étude, pour les enfants aux antécédents connus de PKAD, la présence d'un seul kyste rénal suffit pour affirmer le diagnostic (22).

Dépistage lors de manifestations cliniques chez des enfants sans antécédents connus :

La révélation clinique de la maladie chez des enfants sans aucuns antécédents est également possible. Les symptômes les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, l'hématurie, la protéinurie ou la palpation de gros reins. Le bilan d'imagerie réalisé peut retrouver des kystes rénaux uni ou bilatéraux, l'atteinte pouvant être asymétrique en début d'évolution (28). Une néphromégalie bilatérale isolée, modérée peut également faire partie de la sémiologie échographique de la PKAD chez l'enfant.

Cependant, la révélation précoce de la maladie au cours de l'enfance n'est pas un critère péjoratif comme le montre Sedman dans une étude regroupant 54 enfants (69).

Dans tous les cas de figure, l'échographie est l'examen de référence à confronter aux antécédents familiaux. La présence de ces antécédents associés à une sémiologie évocatrice permet d'affirmer l'atteinte et le caractère dominant (27).

3.4.3 DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le diagnostic anténatal de la PKAD repose encore quasi exclusivement sur l'échographie fœtale.

Dès le début des années 80, Zerres et al. ont démontré que le diagnostic de PKAD était possible chez le fœtus grâce à l'examen échographique de l'appareil urinaire en y associant une enquête familiale poussée (81, 82). La sémiologie échographique la plus souvent rencontrée est une néphromégalie bilatérale modérée associée à une hyperéchogénicité rénale corticale avec le plus souvent une différenciation cortico-médullaire conservée voire accentuée sans véritables kystes bien individualisables .

L'hyperéchogénicité corticale est le reflet des multiples interfaces entre les microkystes. Ces derniers, de part leur taille et la résolution spatiale en échographie, ne sont pas individualisables à l'œil nu (42, 78).

Comme chez l'adulte et l'enfant, l'atteinte peut être asymétrique en début d'évolution. Cependant, cet aspect échographique est peu différent de l'atteinte rénale au cours de la polykystose autosomique récessive, et là encore le critère diagnostic principal permettant d'affirmer le caractère dominant de la maladie est la présence d'une PKAD chez au moins un des parents ou des ascendants (27).

Au cours de la polykystose autosomique dominante, le liquide amniotique est le plus souvent en quantité normale contrairement à la PKAR où l'oligoamnios est fréquent. Enfin, il n'existe la plupart du temps pas d'autre anomalie du tractus urinaire.

Dans certaines formes graves et précoces, l'augmentation de la taille des reins peut être importante, et être responsable d'une hypoplasie pulmonaire secondaire avec insuffisance respiratoire en période néo-natale.

Le diagnostic anténatal repose donc essentiellement sur l'aspect échographique des reins avec une néphromégalie bilatérale, qui reste modérée par comparaison à la néphromégalie de la PKAR, entre plus 2 et plus 4 DS et à une hyperéchogénicité à prédominance corticale avec renforcement de la différenciation cortico-médullaire. Beaucoup plus rarement, quelques kystes peuvent être détectés in utero.

Cependant compte tenu des diagnostics différentiels, le diagnostic sera d'autant plus sûr si l'enquête familiale retrouve un ou des parents atteints, voire des grands parents ou un enfant dans la fratrie.

Lorsque le doute persiste, c'est l'analyse de l'ADN sur biopsie trophoblastique qui apportera la réponse, la biopsie rénale n'étant pas réalisée chez le fœtus.

Enfin, il existe des formes néonatales sévères, dont la révélation peut être anténatale, se traduisant par une volumineuse néphromégalie, parfois associé à un oligoamnios. Dans ces formes graves, la présence de kystes rénaux in utero n'est pas rare, et l'insuffisance rénale apparaît souvent au cours des premières années de vie.

3.5 ELEMENTS PRONOSTIQUES ET EVOLUTION

3.5.1 PRONOSTIC

Au cours de la polykystose autosomique dominante, la prédiction individuelle du pronostic rénal est difficile chez un adulte d'âge moyen car l'évolution inter et intra-familiale est hétérogène. Le pronostic apparaît donc encore plus difficile à évaluer chez le fœtus, d'autant plus que la réduction néphronique découverte pendant la période anténatale ne permet pas d'établir le pronostic de la fonction rénale à long terme. Il est à l'heure actuelle impossible de prévoir l'âge auquel l'insuffisance rénale terminale apparaîtra (13).

Actuellement, il semble que le seul facteur fiable évaluant la fonction rénale fœtale est la quantité de liquide amniotique quelque soit le type d'uronéphropathie.

Certains facteurs pronostiques ont été proposés comme la mesure de la bêta micro-globuline, qui ne sont pas utilisés en routine.

Cependant, deux facteurs semblent jouer un rôle important dans le pronostic à long terme de la maladie : le sexe et le génotype de la maladie (63).

Certaines études ont montrées que l'insuffisance rénale survenait 5 à 6 ans plus tôt chez les hommes que chez les femmes (63).

La forme de polykystose autosomique dominante liée à PKD1 est plus évolutive que PKD2, pour laquelle l'apparition des kystes est plus tardive tout comme l'apparition de l'hypertension artérielle et l'évolution vers l'insuffisance rénale (63, 67).

3.5.2 EVOLUTION

L'évolution naturelle de la polykystose autosomique dominante est l'insuffisance rénale terminale, ce qui représente environ 6% de toutes les insuffisances rénales chez l'adulte. La progression vers cette insuffisance rénale est variable d'un malade à un autre, elle est variable au sein d'une même famille porteuse du gène et comme nous l'avons vu selon le gène incriminé.

D'autre part, il semblerait que les formes de PKAD diagnostiquées au cours de la vie fœtale comme au cours de l'enfance conduisent plus rapidement vers l'insuffisance rénale à l'âge adulte (36).

Enfin, l'insuffisance rénale peut apparaître au cours de l'enfance dans les formes très évolutives.

Actuellement il existe peu de facteurs pronostiques chez le fœtus permettant d'évaluer l'évolution de la fonction rénale lorsque la PKAD a été diagnostiquée au cours des premières échographies de grossesse

Chez l'adulte, les principaux facteurs de risques favorisant la progression rapide de la PKAD vers l'insuffisance rénale terminale sont connus (22, 24). Ils sont actuellement représentés par :

- le gène PKD1,
- le sexe masculin,

- l'âge précoce au moment du diagnostic (in-utéro ou au cours de la première année de vie) (36),
- la présence d'une hypertension artérielle, d'une hématurie, d'une protéinurie,
- L'âge précoce de début de l'HTA et de l'hématurie.

Cependant l'insuffisance rénale terminale n'est pas constante, la proportion de malades survivant sans dialyse à l'âge de 70 ans pourrait atteindre 30% (26).

L'âge moyen de survenu de l'insuffisance rénale se situe autour de 55 ans dans la forme liée au gène PKD1, il semble plus tardif dans les formes liées à PKD2 (66).

Au cours de l'enfance, les fonctions rénales restent relativement stables chez les jeunes patients atteints de PKAD. Les éléments évocateurs d'une évolution précoce vers l'insuffisance rénale sont plutôt représentés par la taille et le volume des reins en fonction de l'âge, en effet la néphromégalie apparaît comme un élément péjoratif dans de nombreuses études (22).

Le nombre de kystes et l'âge de l'enfant au moment de leur apparition font également partis des facteurs prédictifs de l'évolution de la PKAD (22).

L'évolution semble moins rapide chez les enfants de plus de douze ans ayant moins de 10 kystes rénaux (22).

Enfin, il semblerait que le diagnostic précoce in-utéro de la maladie fasse partie des facteurs péjoratifs, en effet le suivi de ces enfants mettrait en évidence l'apparition d'une HTA précoce (36).

Les manifestations extra-rénales sont rarement prises en compte dans les critères de l'évolution de la maladie rénale.

3.6 SUIVI POST NATAL

De la découverte in-utéro d'une polykystose autosomique dominante découle un suivi post-natal néphrologique rapproché qui se poursuivra tout au long de la vie du patient afin de prendre en charge de façon précoce et appropriée les manifestations rénales et extra-rénales de la maladie et de mettre en route à la fois un traitement préventif et curatif afin de retarder au maximum l'âge de survenu de l'insuffisance rénale.

En ce qui concerne l'imagerie, l'échographie reste l'examen de référence pour le suivi évolutif des kystes rénaux et hépatiques chez l'enfant comme chez l'adulte.

La tomodensitométrie permet parfois de détecter des kystes de petites tailles non individualisables en échographie.

D'autres examens comme l'IRM pourront être proposés afin de dépister certaines anomalies extra-rénales notamment celles pouvant engager le pronostic vital comme les anévrismes intra-crâniens qu'il convient de détecter de façon systématique avant une éventuelle rupture.

Le suivi au long cours comporte également une surveillance biologique de la fonction rénale Celle-ci repose essentiellement sur la mesure de trois dosages :

- la créatininémie, en mg/l,
- la clairance corrigée de la créatinine, selon la formule de Schwartz :
$$\text{Clairance (ml/min)} = K \times \text{Taille (cm)} / \text{Créatinine (mg/l)}$$
, K est un coefficient permettant de pondérer la clairance en fonction de l'âge,
- et l'azotémie en mg/l.

Au cours des visites de contrôle, d'autres éléments seront également recherchés systématiquement comme une hématurie microscopique ou une protéinurie.

La surveillance rapprochée de la tension artérielle fait également partie intégrante du suivi, chez l'enfant la survenue précoce d'une HTA peut être un des signes précoce d'une insuffisance rénale débutante.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, tous ces examens n'ont qu'un seul but : la recherche et le suivi de l'insuffisance rénale terminale, ultime complication de la maladie ainsi que l'évaluation du pronostic vital engagé.

3.7 ENQUETE FAMILIALE

Lors de la découverte d'un cas faisant suspecter une polykystose autosomique dominante, l'enquête familiale orientée et poussée est indispensable afin de différencier une atteinte de novo par mutation, d'une atteinte par transmission génétique intra-familiale.

Dans les deux cas de figure, l'enquête familiale est avant tout axée sur l'exploration échographique de l'appareil urinaire chez les membres de la famille du sujet suspect d'être atteint de PKAD.

Si le diagnostic de PKAD est évoqué chez un fœtus, l'échographie rénale sera réalisée au minimum chez les parents s'ils ont 30 ans ou plus, chez les frères et sœurs et chez les grands parents lorsque les parents n'ont pas atteint la trentaine.

Dans certaines familles informatives, lorsque le gène a été identifié, l'enquête familiale pourra éventuellement être complétée par une étude en biologie moléculaire.

3.8 DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

La découverte fortuite, au cours d'une échographie de routine, chez le fœtus d'une hyperéchogénicité rénale est source d'inquiétude. En effet, elle n'est pas pathognomonique d'une maladie rénale, et l'orientation diagnostic peut être difficile. En fonction de la taille des reins et des éventuelles anomalies associées, certaines étiologies diagnostiques peuvent être envisagées.

L'atteinte principalement responsable de cette sémiologie échographique est représentée par les atteintes kystiques, génétiques ou non.

Les deux principaux diagnostics différentiels sont la PKAD et la PKAR, bien qu'en fonction de la néphromégalie, de la quantité de liquide amniotique et des antécédents, on puisse distinguer les deux maladies (28). En effet, la néphromégalie de la PKAR est souvent importante, supérieure à +2DS, associée à des troubles de la quantité du liquide amniotique.

Devant la découverte de telles anomalies, un critère fondamental est à rechercher : la présence ou non d'antécédents familiaux de polykystose, un seul parent atteint permet d'affirmer le diagnostic de PKAD.

Les difficultés apparaissent alors quand aucun antécédent n'est retrouvé car il existe des cas de PKAD par mutation responsable de l'apparition de novo au sein d'une famille indemne.

Les autres diagnostics à évoquer, lorsque l'on est en présence de microkystes voire de kystes dont la taille est mesurable en échographie, sont certaines maladies héréditaires comme la sclérose tubéreuse de Bourneville dont la localisation du gène semble être très proche de PKD1. Certaines délétions associant les deux gènes ont d'ailleurs été décrites dans la littérature (7). Il existe également un certain nombre de syndromes malformatifs avec atteinte rénale pouvant présenter une néphromégalie hyperéchogène en début d'évolution.

Le suivi évolutif et la recherche de malformation associée permettent souvent de faire assez rapidement le diagnostic.

Enfin, il peut parfois s'agir d'une véritable néphromégalie hyperéchogène transitoire avec normalisation spontanée des anomalies décrites au cours de la grossesse ou des premiers jours de vie (43, 49).

Actuellement, dans ce type d'atteinte, l'évolution de la fonction rénale à long terme est encore mal connue.

Lorsque la clinique, l'imagerie et les antécédents familiaux ne permettent pas un diagnostic étiologique certain, seul le suivi évolutif régulier de la sémiologie échographique et de la fonction rénale anté et post-natal permettront d'orienter le diagnostic.

III ETUDE DE NOTRE SERIE

Le but de notre travail est de rapporter l'expérience des cas de polykystose autosomique dominante de découverte échographique anténatale enregistrés dans le fichier MALURIN et de discuter les problèmes diagnostiques et pronostiques avec les conséquences éthiques posées par ce diagnostic précoce.

Le fichier MALURIN regroupe les uronéphropathies dont le diagnostic anté et/ou post-natal a été fait dans au moins un des trois services suivants : le service de radiologie de la Maternité Régionale Adolph Pinard de Nancy, le service de néphrologie pédiatrique et le service de chirurgie urologique infantile. Le recrutement a été effectué sur une dizaine d'années environ, de 1987 à 2002.

1 PATIENTS ET METHODE

1.1 FICHIER MALURIN

Cette étude rétrospective a été réalisée grâce au fichier MALURIN, banque de données informatiques mise en place dans le service de radiologie néonatale de la Maternité Régionale Adolph Pinard (MRAP) de Nancy depuis 1980, réalisé à partir du logiciel 4Dimension en collaboration avec M. BERARD, ingénieur informaticien.

Le fichier MALURIN a été mis en œuvre à partir de 1980 afin de mettre en place une banque de données permettant le suivi au long cours d'enfants chez qui des anomalies du tractus urinaire avaient été mises en évidence au cours de la vie fœtale ou dans les premiers mois de vie allant du simple reflux vésico-urétéral à des malformations plus complexe. Pour être inclus dans ce fichier, le diagnostic d'uronéphropathie doit être fait en anté et/ ou en post-natal dans l'un des trois services participants : le service de radiologie de la MRAP, le service de néphrologie pédiatrique et le service de chirurgie urologique infantile.

Chaque fiche comprend 95 items répartis en 5 chapitres :

- identification du patient (10)
- contexte obstétrical (13)
- période anténatale (27)
- période post-natale (36)
- diagnostic définitif (9).

Le plus souvent, les données ont été recueillies en temps réel différé.

Pour chaque patient des données évolutives ont été transmises : suivi évolutif au cours de la grossesse et pour certains surveillance post-natale dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant.

Le dossier informatique est arrêté si le fœtus décède.

Chaque observation comporte un diagnostic principal défini en fonction des anomalies lésionnelles prédominantes et éventuellement un ou des diagnostics secondaires selon les anomalies associées du tractus urinaire.

1.2 CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion des observations dans notre étude sont :

- *les antécédents familiaux de PKAD* connus ou découverts au cours de l'enquête familiale. En effet, comme le rappelle Gagnadoux (26), en l'absence d'antécédents il est très difficile de confirmer le diagnostic in utéro,
- *une atteinte rénale anténatale caractéristique* comportant au minimum une hyperéchogénicité parenchymateuse, uni ou bilatérale (22), voire des kystes rénaux avec ou sans néphromégalie associée. La néphromégalie est exprimée en nombre de déviation standard rapportée à l'âge gestationnel.
- *la présence de kyste rénaux* déjà présents in-utéro ou apparaissant au cours de la première année de vie.

1.3 POPULATION RETENUE

Entre 1980 et 2002 1609 fœtus, porteurs d'anomalie du tractus urinaire, ont été inclus dans le fichier MALURIN, au cours de cette même période, chez 19 fœtus le diagnostic de PKAD pouvait être suspecté, soit environ 1 %.

La plupart de ces enfants sont originaire de la région Lorraine.

Pour tous les fœtus sauf un, les échographies anténatales ont été réalisées à la MRAP, en première intention ou pour expertise.

Une seule grossesse a donc été entièrement prise en charge à l'extérieur de la maternité de Nancy en ce qui concerne les examens d'imagerie. Pour cette grossesse, seul le suivi échographique post-natal a été réalisé à MRAP.

Les 19 fœtus ont été séparés en deux sous groupes :

- **groupe A** : 11 enfants présentant l'ensemble des trois critères d'inclusion retenus pour lesquels le diagnostic de PKAD peut être affirmé,
- **groupe B** : 8 enfants ne rassemblant pas l'ensemble des trois critères retenus, pour lesquels le diagnostic de PKAD ne peut être que suspecté.

Nous avons relevé les données de 1991 à 2002. Avant cette période, aucun diagnostic anténatal de polykystose autosomique dominante n'a été fait à la MRAP.

Depuis 1991, les examens échographiques anténataux se déroulant à la MRAP ont été effectués sur différents échographes : le plus ancien, un appareil Toshiba, et plus récemment sur un échographe Acuson/Siemens haut de gamme (Séquoia).

Tous les examens d'imagerie ont été réalisés par des opérateurs expérimentés en dépistage anténatal.

Pour les 19 observations retenues, nous avons relevés les items suivants :

- Le sexe
- La quantité de liquide amniotique
- L'aspect de la vessie, des uretères et du système collecteur
- L'aspect des reins (forme, taille différenciation cortico-médullaire)
- La présence ou non de kystes rénaux
- L'âge gestationnel au moment du dépistage
- L'évolution échographique après dépistage
- L'âge gestationnel à la naissance
- Le devenir de l'enfant pour les enfants nés vivants
- Les antécédents familiaux dépistés au cours de l'enquête familiale
- Les malformations associées
- Le caryotype,
- L'étude anatomo-pathologique des reins.

Tous ces enfants, nés vivants, ont bénéficié d'un suivi régulier avec surveillance de l'aspect échographique des reins. Certains ont également bénéficié d'une échographie hépatique. 14 d'entre eux sont actuellement suivi en néphrologie pédiatrique et bénéficient d'une surveillance néphrologique régulière avec mesure de la tension artérielle et évaluation de la fonction rénale (avec en particulier mesure de l'azotémie, de la créatininémie et de la clairance corrigé de la créatinine).

2 RESULTATS

2.1 DONNEES GENERALES

2.1.1 SEXE

Parmi les 19 bébés de notre étude, on compte 7 filles et 12 garçons.

2.1.2 AGE

L'âge gestationnel au moment de la découverte échographique des anomalies rénales est en moyenne de 27,5 SA allant de 20 à 36 SA.

Dans notre étude, aucune anomalie de l'appareil urinaire évocatrice de PKAD n'a été diagnostiquée au cours du premier trimestre.

2.1.3 ANATOMOPATHOLOGIE

Seuls 2 enfants ont bénéficié d'une étude en anatomopathologie suite à une néphrectomie unilatérale gauche, (*cas n°5 et n°10*). Dans les deux cas, le diagnostic de PKAD n'a pu être confirmé par l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse. Seul le diagnostic de dysplasie multikystique a pu être confirmé.

2.1.4 CARYOTYPE

5 observations ont fait l'objet d'un caryotype, 4 étaient normaux, (*cas n° 6, 12, 13, 14*), les résultats du 5^{ème} enfant ne nous ont pas été communiqué, mais étaient probablement normaux, (*cas n°17*).

2.1.5 LIQUIDE AMNIOTIQUE

La quantité de liquide amniotique était normale pour tous les cas sauf un fœtus pour lequel un hydramnios a été mis en évidence à 22 SA, (*cas n°18*).

2.1.6 MALFORMATIONS ASSOCIEES

4 fœtus présentent des anomalies associées touchant l'appareil urinaire : 2 fœtus ont une dysplasie multikystique rénale gauche, confirmé par l'anatomopathologie, (*cas n°6 et n°10*). Un fœtus a une valve de l'uretère gauche, (*cas n°5*). Un 4^{ème} fœtus a présenté un reflux

vésico-urétéral gauche de grade III, (*cas n°13*), il avait présenté par ailleurs une nuque épaisse au cours du premier trimestre, son caryotype est normal.

2.1.7 DEVENIR

1 enfant, (*cas n°2*), est décédé à 10 mois de mort subite inexplicée (MSIN).

Un enfant a été perdu de vue à 3 mois de vie, (*cas n°8*).

14 enfants sont actuellement suivis dans le service de néphrologie pédiatrique. Le plus âgé a 11 ans, (*cas n°1*), le plus jeune est âgé de 5 mois, (*cas n°11*).

2 enfants sont suivis par leur pédiatre de ville, (*cas n°4, n°17*).

1 enfant est encore actuellement suivi à la maternité, (*cas n°18*).

Le recul moyen et l'âge au moment de la dernière consultation sont regroupés dans le *tableau XII*.

2.2 DIVISION EN DEUX SOUS-GROUPES DE NOTRE POPULATION

Les 19 enfants composant notre population ont été inclus sur trois critères permettant d'affirmer le diagnostic de PKAD in utéro.

Or, au cours de l'analyse des observations retenues, il est apparu des difficultés pour 8 dossiers :

- pour 5 cas (*cas n° 12, 14, 16, 18 et 19*), nous avons rencontré des difficultés dans la réalisation de l'enquête familiale systématique,
- pour 3 dossiers (*cas n°13, 15 et 17*), le suivi échographique ne retrouve pas de kystes.

Pour 5 dossiers, la recherche des antécédents familiaux a été limitée par la non réalisation de l'échographie rénale soit chez l'un des parents voire chez des deux, soit chez les grands-parents ou dans la fratrie.

Dans ces cas particuliers, actuellement l'enquête familiale ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer de façon formelle la présence de PKAD dans la famille.

C'est pourquoi, nous avons choisi de ne pas exclure ces dossiers mais de les distinguer des dossiers réunissant strictement les trois critères retenus, pour lesquels le diagnostic de PKAD est certain.

Les 3 autres enfants de ce groupe ont des antécédents familiaux connus de PKAD avec une sémiologie échographique anténatale caractérisée par une hyperéchogénicité rénale avec néphromégalie, mais jusqu'à présent le suivi échographique post-natal ne retrouve pas de kyste rénal macroscopique. Seule la poursuite de la surveillance échographique permettra de confirmer l'atteinte rénale très fortement suspectée.

Notre population est donc composée de deux groupes :

- **groupe A (cas n°1 à n°11)** pour lequel le diagnostic anténatal de PKAD peut être retenu d'une part, par l'évolution des anomalies rénales dépistées in-utéro et, d'autre part, par les antécédents familiaux connus de PKAD ou de découverte récente au cours de l'enquête familiale.

- **groupe B (cas n°12 à n°19)** composé de fœtus pour lesquels le diagnostic de PKAD est possible mais ne peut être affirmé en raison de l'absence d'antécédents familiaux retrouvés, ou en l'absence de kystes rénaux, sachant que les anomalies rénales échographiquement visibles et leur évolution orientent vers ce diagnostic.

2.2.1 RESULTATS DU GROUPE A (CAS N°1 à 11)

Ce groupe est constitué de 11 fœtus présentant strictement les trois critères retenus dans notre étude permettant d'affirmer le diagnostic de PKAD suite aux anomalies rénales dépistées in utéro.

2.2.1.1 PARAMETRES ANTENATAUX

2.2.1.1.1. Age au moment du diagnostic

Dans ce premier groupe, le diagnostic de polykystose a été évoqué au cours du deuxième trimestre pour 5 fœtus (*cas n° 3, 4, 6, 10, 11*) : entre 22 et 27 SA et au cours du troisième trimestre pour 7 fœtus (*cas n°1, 2, 5, 7, 8, 9*) : entre 31 et 36 SA.

2.2.1.1.2. Quantité de liquide amniotique

Aucun enfant de ce groupe ne présente d'anomalie de la quantité de liquide amniotique.

2.2.1.1.3. Taille des reins

La taille des reins a été mesurée selon l'abaque de Cohen et al. (14).

Un seul fœtus a des reins de taille normale pour l'âge gestationnel (*cas n°8*).

Un seul fœtus a des reins de petite taille, avec des dimensions à -1 Déviation Standard (DS), (*cas n°2*).

Tous les autres ont une néphromégalie qui reste modérée, comprise entre + 0,5 DS et +3 DS.

2.2.1.1.4. Aspect des kystes : délai d'apparition, nombre, taille bilatéralité

Dans ce groupe, aucun fœtus ne présente de kyste rénal au moment de l'échographie initiale de dépistage.

2.2.1.1.5. Aspect des reins et de la différenciation cortico-médullaire (DCM)

Tous les fœtus de ce groupe ont des reins qui conservent une forme normale et des contours réguliers.

9 fœtus ont une différenciation cortico-médullaire augmentée.

Un seul fœtus présente une différenciation cortico-médullaire normale, (*cas n°5*).

Un seul présente une dédifférenciation cortico-médullaire, (*cas n°10*).

2.2.1.1.6. Le tractus urinaire

Le système collecteur, composé des cavités pyélo-calicielles, était modérément dilaté, (pyélectasie), à gauche chez 2 fœtus, (*cas n°5 et n°11*).

Pour tous les autres, le système collecteur n'était pas visible ou de taille normale.

Les voies urinaires (uretères et vessie) des fœtus de ce groupe restent de taille normale au cours de la grossesse.

2.2.1.1.7. Les antécédents familiaux

Par définition, toutes les observations de ce groupe ont des antécédents de PKAD.

Pour 8 fœtus la notion de PKAD dans la famille est connue :

- 4 chez le père, (*cas n°1, 5, 10, 11*)
- 3 chez la mère, (*cas n°2, 6, 9*)
- 1 chez la grand-mère maternelle, (*cas n°8*), avec atteinte associée découverte chez la mère de cet enfant

Pour 3 fœtus, (*cas n°3, 4 et n°7*), il s'agit d'une découverte fortuite chez le père au cours de l'échographie réalisée dans le cadre de l'enquête familiale :

Parmi eux, deux fœtus ont associé des antécédents de dysplasie multikystique rénale, (*cas n°6 et n°11*).

Dans cette série, il semble exister une prédominance paternelle du parent transmetteur de la maladie.

2.2.1.2 DEVENIR

Parmi les 11 enfants de ce groupe :

- 8 enfants sont actuellement suivis en néphrologie pédiatrique, (*cas n°1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11*).
- 1 est décédé de mort subite inexpliquée à l'âge de 10 mois, (*cas n°2*),
- 2 sont suivis par leur pédiatre de ville, (*cas n°4 et n°7*). Les renseignements pris auprès du pédiatre du *cas n°4* nous confirment le bon développement de l'enfant jusqu'à l'âge de 7 ans et demi.

Chaque enfant a un suivi personnalisé en fonction du recul de la maladie, de l'évolution du nombre et de la taille des kystes, de la fonction rénale et des antécédents familiaux :

- le suivi le plus rapproché se fait tous les 6 mois (*cas n°10*),
- le suivi le plus éloigné se fait tous les 3 ans (*cas n°3*), en l'absence d'événement intercurrent.

2.2.1.2.1. Recul

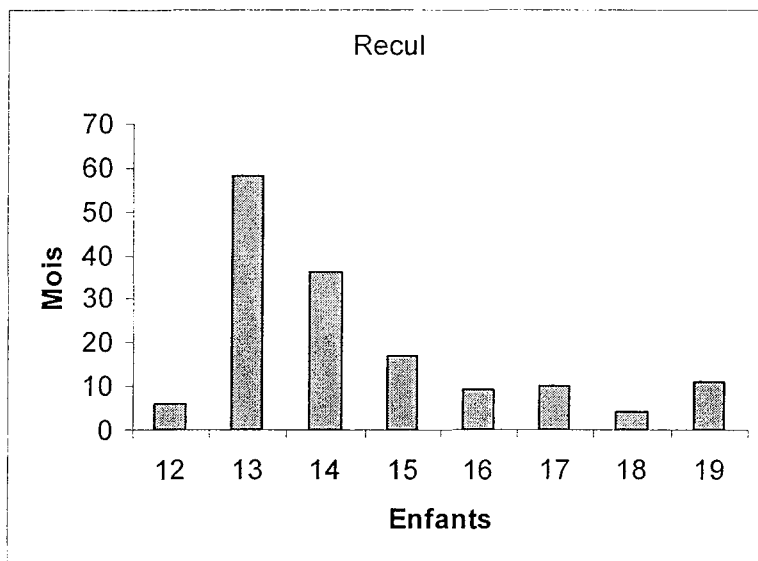
Au moment de la rédaction de ce travail, l'enfant le plus âgé a 11 ans et 5 mois, (*cas n°1*), le plus jeune a 6 mois, (*cas n°11*).

Parmi les 8 enfants toujours suivis dans le service de néphrologie :

- 2 ont été revus en 2003 pour un examen systématique de sécurité, à l'âge de 4 ans, (*cas n°8*), et à 18 mois, (*cas n°10*),
- 3 ont été revus en 2002, à l'âge de 6ans et 5 mois, (*cas n°5*), à 5 ans et 7 mois, (*cas n°6*), à 5 mois, (*cas n°11*),
- 2 ont été revus en 2001, à l'âge de 9 ans et 6 mois, (*cas n°3*) et à 16 mois, (*cas n°9*).
- 1 a été revu à l'âge de 8 ans et 10 mois en 2000, (*cas n°1*).

Un enfant est suivi par un pédiatre de ville, lors de la dernière visite il était âgé de 7 ans en 2001, (*cas n°4*).

Un enfant a été perdu de vue à 3 mois de vie : nous n'avons plus de nouvelles depuis 1997, (*cas n°7*).



Les données sur la durée du suivi des enfants sont regroupées dans le *tableau XII*.

2.2.1.2.2. Fonction rénale et tension artérielle

La fonction rénale des enfants suivis par les néphrologues est évaluée sur l'azotémie, la créatininémie et la clairance corrigée selon la formule de Schwartz.

Celle-ci se calcul à l'aide de la créatininémie rapportée à la taille (en centimètre), et ajustée en fonction de l'âge et du sexe grâce à un facteur K.

Le recueil des données concernant ces paramètres sont rassemblées dans les *tableaux XIII* (groupe A) et *XIV* (groupe B).

Parmi les 10 enfants de ce groupe, aucun ne présente d'altération de ces trois paramètres.

Tous les enfants présentent un cycle tensionnel normal au cours de leur dernière visite de contrôle.

Le cas n° 4, suivi par son pédiatre de ville a passé les derniers examens de contrôle en 2001, à l'âge de 7 ans. Jusqu'à cette date, il n'existait pas d'altération de la fonction rénale.

Pas de renseignement sur la fonction rénale du **cas n°7** depuis 97, jusqu'à cette date, il n'existait pas d'anomalie de la fonction rénale.

2.2.1.2.3. Bilan d'imagerie

Tous les enfants, encore actuellement suivis en néphrologie, bénéficient d'une échographie rénale à chaque consultation.

1 enfant présente des gros reins hyperéchogènes avec hyperéchogénicité corticale sans kystes rénaux: le cas n°12 qui est l'enfant le plus jeune actuellement suivi.

7 enfants ont des kystes rénaux:

- 2 ont des kystes sur rein droit unique restant après néphrectomie gauche pour *DMK (cas n°6 et n°10)*.

5 ont des kystes bilatéraux :

- pour les **cas n° 1 et n° 5** il existe une augmentation du nombre des kystes sans modification significative de leur taille au cours des deux dernières consultations.
- **le cas n° 8** présente une augmentation de la taille des kystes sans augmentation de leur nombre, au cours de la dernière consultation.
- **le cas n°3** ne présente pas de modification significative de la taille ni du nombre des kystes depuis 1998.
- enfin **le cas n° 9** chez qui on retrouve une bilatéralisation des kystes à 1 an et 4 mois.

L'évolution du nombre de kyste au cours du suivi des enfants de ce groupe est rapportée dans le *tableau XVI*.

Seuls 4 enfants ont eu une échographie hépatique au cours de leur suivi depuis la naissance :

- Un enfant présente des kystes hépatiques découverts au cours de l'année 2000 (**cas n°1**).
- Les 3 autres ne présentent pas de kystes hépatiques (**cas n° 5, 8, 9**).

Aucun enfant n'a eu d'examen complémentaire à la recherche d'anévrisme artériel intra-crânien.

Seul l'enfant le plus âgé de ce groupe, né en 1991, (***cas n°1***), a dans ses antécédents familiaux une PKAD d'origine paternelle présentant une évolution rapide de la maladie puisque le père a une HTA avec des kystes rénaux depuis 1988.

Figure 5 et 6 : Cas n°1 à 34 SA, hyperéchogénicité corticale

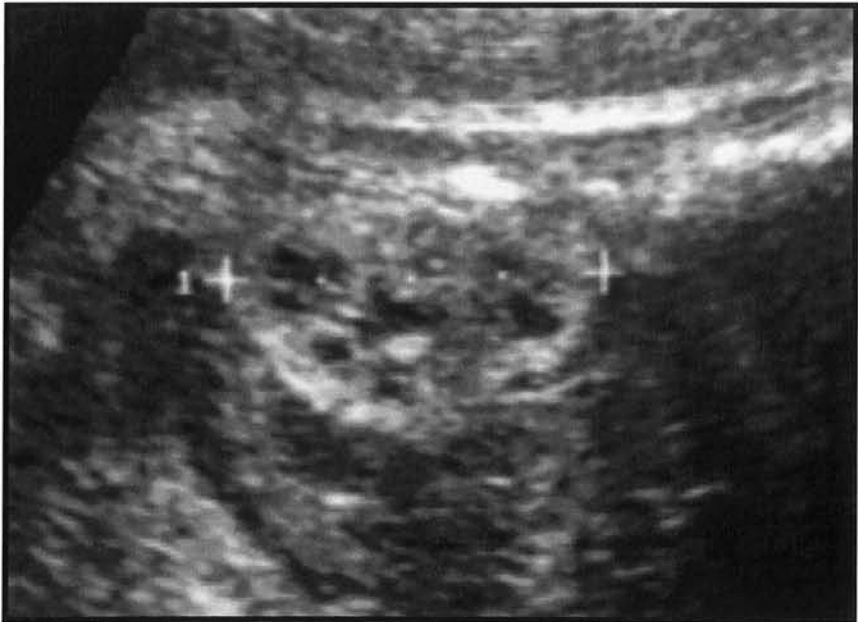
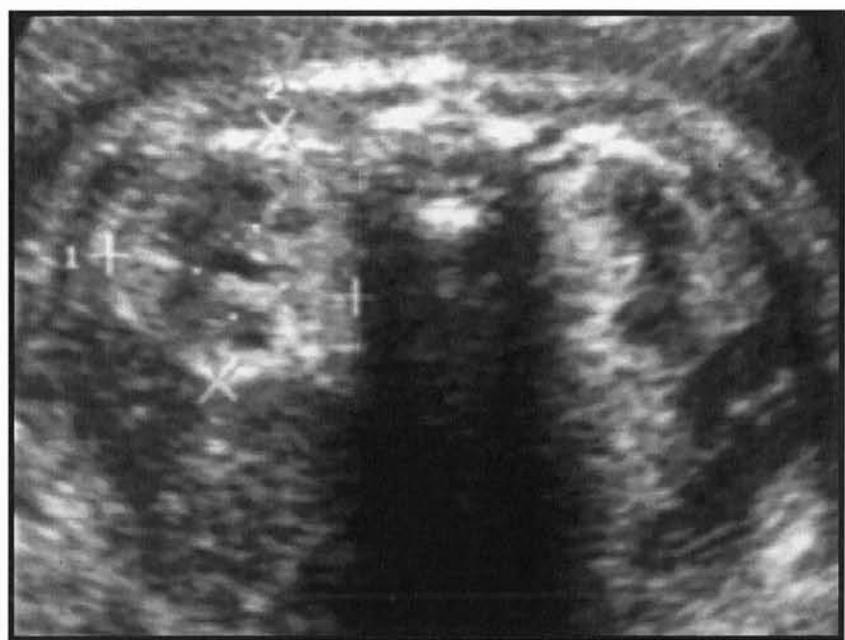


Figure 7 et 8 : Cas n°1 après la naissance, persistance de l'hyperéchogénicité rénale avec apparition de kystes à droite



Figure 9 : Echographie rénale du père de l' enfant



Figure 10 et 11 : Cas n°3, accentuation de la DCM à 33 SA

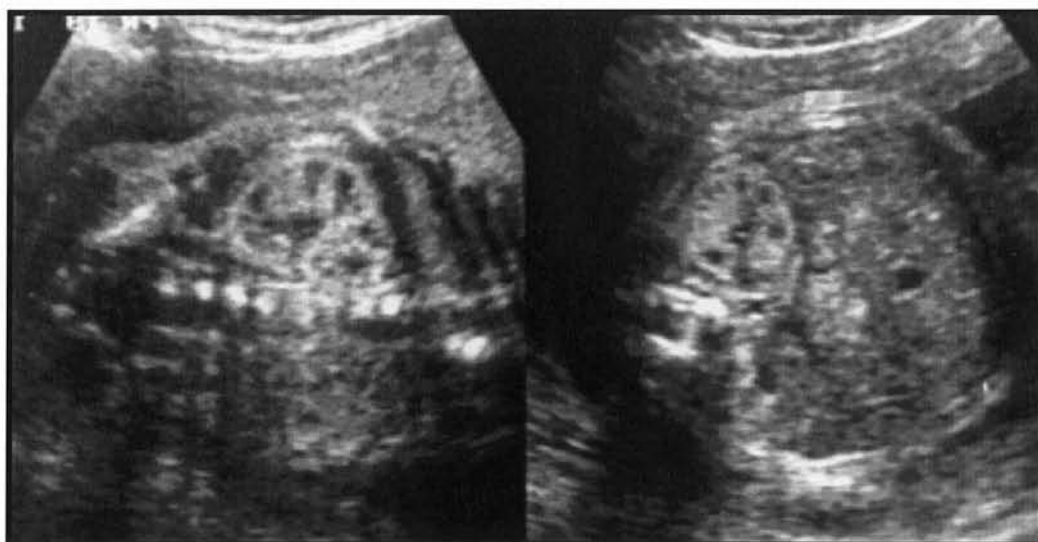
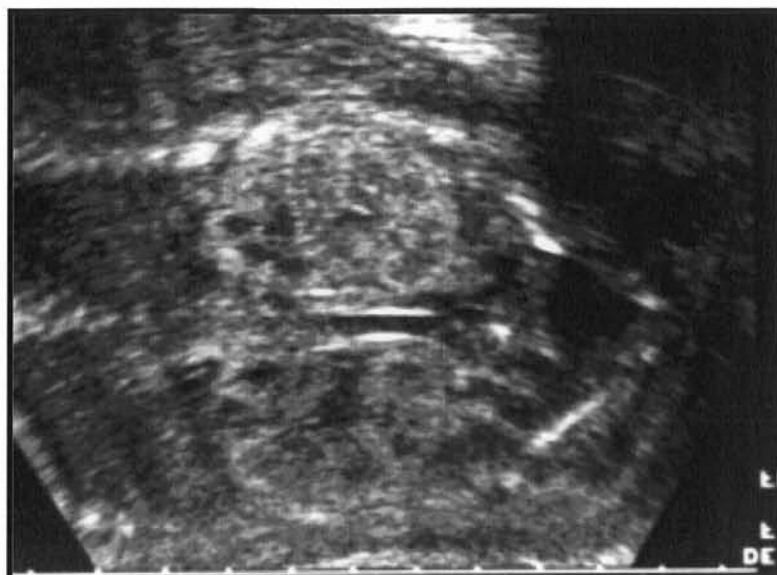


Figure 12 : Même enfant à 6 ans, apparition de kystes corticaux

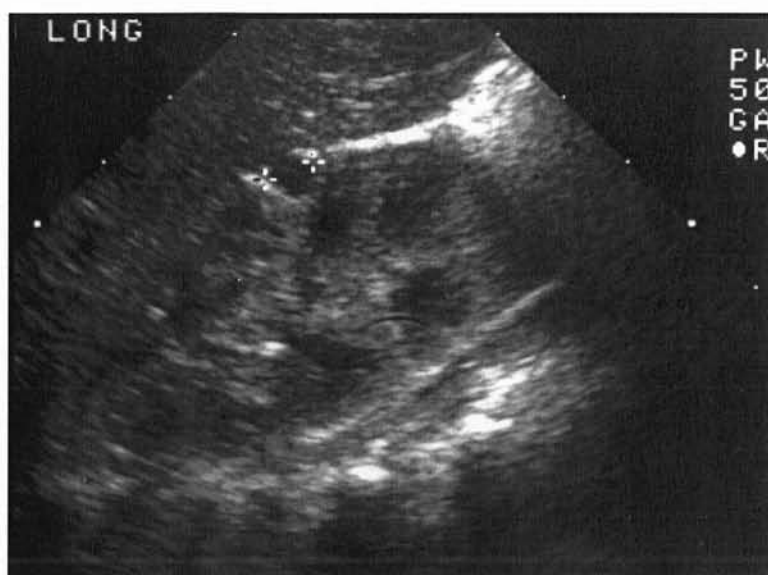
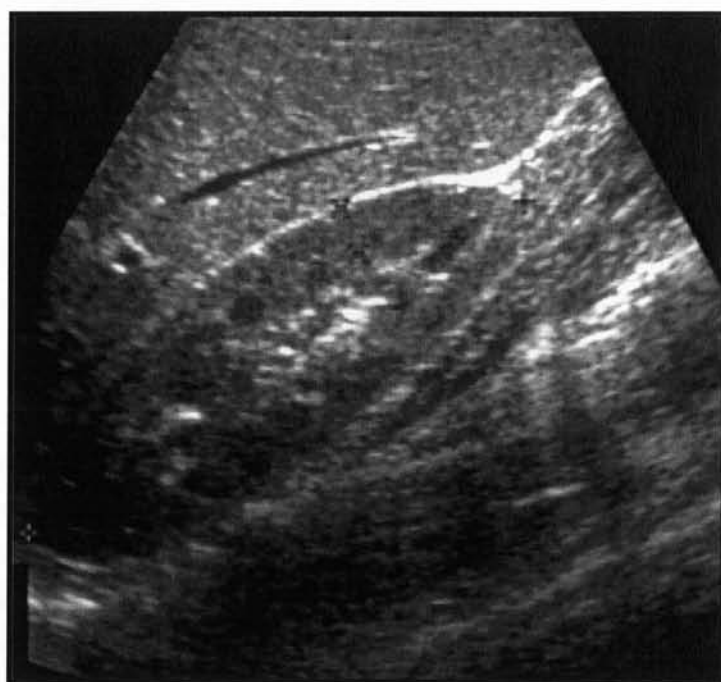


Figure 13 : Même enfant à 9 ans et demi



REIN GCH.

1
+

2
X

3
+

4
X

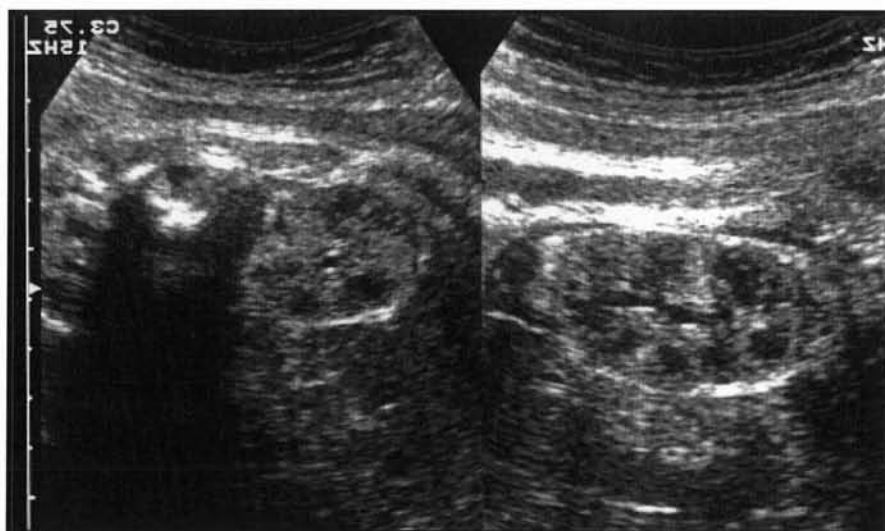
5
+



Figure 16 : Cas n°7, accentuation de la DCM à 33 SA



Figure 17 : Même fœtus à 36 SA



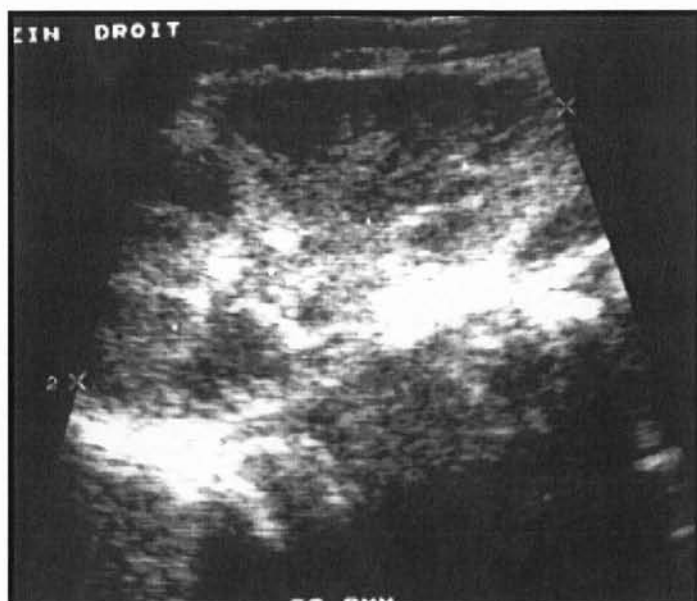
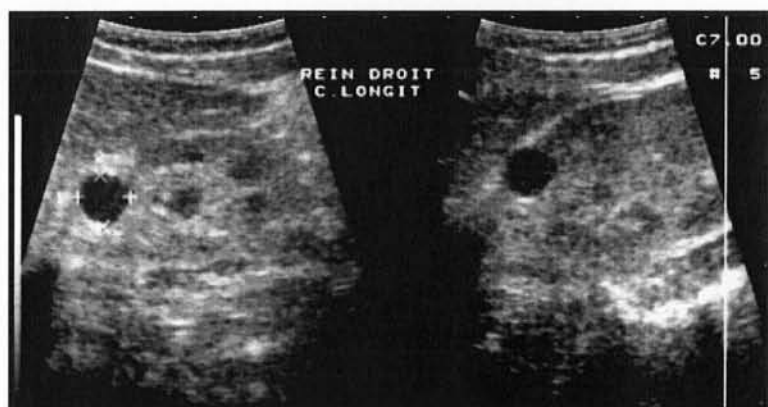


Figure 18 : Même enfant à J4

Figure 19 et 20 : Même enfant à 3 mois, apparition de kystes corticaux



2.2.2 RESULTATS DU GROUPE B (CAS N°12 à 19)

Ce groupe est donc constitué de 8 enfants :

- 3 enfants ne présentent pas de kystes actuellement mais ont des antécédents familiaux connus, (*cas n° 13, 15 et 17*).
- 5 enfants pour lesquels le diagnostic de PKAD ne peut être actuellement affirmé en raison de l'insuffisance de l'enquête familiale,

En effet, pour ces 5 dossiers, on ne retrouve pas d'antécédents connus de PKAD ou le bilan échographique chez les ascendants, parents ou grands-parents, n'a pu aboutir et reste incomplet. Certains parents n'ont pas voulu ou pas pu, pour des raisons personnelles, réaliser l'échographie rénale.

Nous avons décidé d'inclure dans le groupe B, les 3 enfants malgré leurs antécédents connus en raison de l'aspect normal des reins in utero pour les *cas n° 15 et 17*, et en raison de l'absence de kyste rénal. Pour ces deux enfants, il n'existe pas de néphromégalie et le cortex reste d'échogénicité normale in utero.

Les anomalies rénales bilatérales (néphromégalie et hyperéchogénicité corticale), ont été décelées lors de la première échographie néonatale. Celle-ci a été réalisée dans le cadre du suivi d'une pyélectasie unilatérale pour le *cas n°17*.

Le cas n°13 présente une hyperéchogénicité corticale sans kyste et sans néphromégalie.

Seul le suivi de l'évolution à long terme des anomalies rénales permettra d'orienter le diagnostic.

Pour le cas n°13 : découverte d'une PKAD chez sa mère au cours de l'enquête familiale.

Pour le cas n°15 : sa mère ainsi que la grand-mère et un oncle maternels ont une PKAD documentée.

Pour le cas n°17 : l'enquête familiale a permis la découverte d'une PKAD chez sa mère alors âgée de 29 ans.

Les antécédents familiaux :

Cas n°19 : cet enfant a comme seul antécédent la présence d'un kyste rénal isolé chez un grand-père. On ne peut affirmer l'atteinte par PKAD chez ce grand-père sur la présence de ce seul kyste, en effet au-delà d'un certain âge la présence de kyste rénal banal isolé non rattaché à une pathologie organique n'est pas rare.

Il n'y a pas d'autre antécédent de kyste rénal dans la famille.

Les 4 autres n'ont pas d'antécédents connus de PKAD et l'enquête familiale ne retrouve pas d'élément ou reste incomplète.

Cas n°18 : les ascendants, parents et grands-parents de cet enfant n'ont pas encore eu d'échographie rénale de dépistage.

Cas n°12 : la maman de l'enfant n'a pas encore eu d'échographie rénale

Cas n°14 : les parents ont bénéficié d'une échographie rénale qui s'avère normale. Cependant ils sont âgés de moins de 30 ans. Dans ce cas, les grands-parents auraient du avoir une échographie rénale, ce qui n'a pas été fait. L'enquête familiale reste donc incomplète.

Cas n°16 : l'échographie rénale réalisée chez les parents est normale, la mère était âgée de 39 ans. L'échographie n'a pas été faite dans la fratrie et ni chez les grands-parents.

2.2.2.1 PARAMETRES ANTENATAUX

2.2.2.1.1. Age au moment de la découverte des anomalies rénales

Dans ce groupe, l'échographie de dépistage se situe entre de 20 à 24 SA, avec une moyenne de 22 SA.

Une grossesse a entièrement été suivie à l'extérieur de Nancy, (**cas n°15**).

Aucune anomalie anténatale n'a été diagnostiquée au cours des trois échographies de routines.

Une hyperéchogénicité avec néphromégalie bilatérale a été mise en évidence après la naissance chez cet enfant aux antécédents de PKAD connus chez la mère.

2.2.2.1.2. Quantité de liquide amniotique

Un seul fœtus de ce groupe a présenté un hydramnios en début de grossesse, (**cas n°19**).

2.2.2.1.3. Taille des reins

4 enfants ont des reins de taille normale.

4 enfants ont une néphromégalie allant de + 0,5 DS à + 4,5 DS

2.2.2.1.4. Aspect du tractus urinaire

Présence d'une pyélectasie dans deux observations, (**cas n°17 et 19**) :

- spontanément régressive pour **le cas n°19**,
- pour **le cas n°17**, la pyélectasie seule anomalie rénale décelable in utéro, et a fait l'objet d'un suivi évolutif post-natal qui a permis la découverte de kystes rénaux à un mois de vie.

Parmi les autres enfants aucun ne présente d'anomalie du tractus urinaire, les uretères et la vessie ont un aspect échographique anténatal normal pour toutes ces observations.

2.2.2.1.5. Aspect des kystes : délai d'apparition, nombre, taille bilatéralité

1 seul enfant présente des kystes déjà visibles lors des échographies anténatales, (*cas n°19*). Lors de l'échographie réalisée du 2^{ème} trimestre, à 24 SA, deux kystes corticaux rénaux droits ont été visualisés. Il s'y associait une pyélectasie gauche non retrouvée sur les examens post-nataux.

2.2.2.1.6. Aspect des reins et de la DCM

Tous les fœtus gardent des reins de forme et de contour normaux.

4 fœtus présentent une différenciation cortico-médullaire augmentée du fait de l'hyperéchogénicité corticale.

Deux fœtus présentent une dédifférenciation cortico-médullaire.

Un fœtus a des reins strictement normaux en anténatal, (*cas n°15*).

2.2.2.1.7. Anomalies associées

Un enfant présente une anomalie une pyélectasie en anténatal, retrouvée après la naissance, (*cas n° 17*).

Le cas n°13 présente un reflux vésico-urétéral gauche de grade III.

2.2.2.2 DEVENIR

Dans ce groupe 2 enfants ne sont pas suivis à l'hôpital d'enfants mais par leur pédiatre de ville, (*cas n°13 et n°17*).

Un enfant est suivi en consultation à la MRAP, (*cas n°18*).

5 enfants sont donc encore suivis régulièrement en néphrologie pédiatrique, (*cas n° 12, 14, 15, 16, 19*).

2.2.2.2.1. Recul

L'enfant le plus âgé a 5 ans, (*cas n° 12*), le plus jeune a 10 mois, (*cas n°19*).

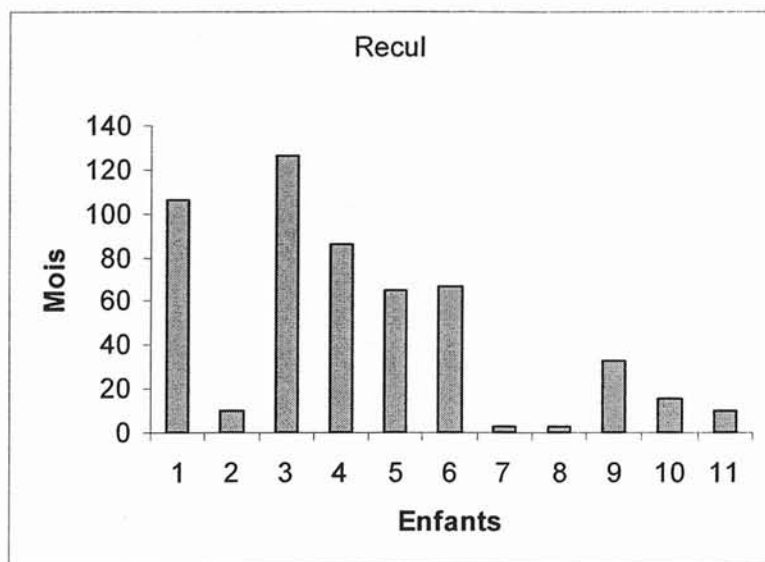
4 enfants ont été revus en consultation spécialisée de néphrologie en 2002, (*cas n°12, 14, 16, 19*), et bénéficieront d'un contrôle annuel de sécurité :

- le *cas n°12* avait 4 ans et 9 mois lors de la dernière consultation,
- le *cas n°14* avait 2 ans et 10 mois,
- le *cas n°16* avait 10 mois,
- le *cas n°19* avait 11 mois,

Trois enfants sont suivis à l'extérieur, (*cas n°13, n°15 et n° 17*) :

- *le cas n°13* a été revu à l'âge de 2 ans en 2000, depuis nous n'avons pas eu connaissance d'une nouvelle consultation,
- *le cas n°15* avait 1 an et 4 mois lors de la dernière consultation en 2001,
- *le cas n°17* a été revu à l'âge de 1 an en 2002.

Un enfant était suivi à la MRAP, (*cas n°18*), il a été perdu de vu à l'âge de 3 mois et demi, en 2002.



Ces résultats sont regroupés dans le *tableau XII*.

2.2.2.2.2. Fonction rénale et tension artérielle

Tous les enfants encore suivis à l'hôpital d'enfant ont une fonction rénale et un bilan tensionnel dans les limites de la normale (*observations n°12, 14, 16 et 19*).

L'enfant suivi en consultation à la MRAP, (*cas n°18*), ne présente pas d'altération de sa fonction rénale à 3 mois et demi en 2002.

Les enfants suivis en ville, (*cas n°13, 15 et 17*), ont une fonction rénale normale lors de la dernière consultation.

Ces résultats sont regroupés dans le *tableau XIV*.

2.2.2.2.3. Bilan d'imagerie

Les 4 enfants encore actuellement suivis en néphrologie bénéficient d'une échographie rénale à chaque visite, parmi eux, seuls deux enfants ont eu une échographie hépatique qui ne retrouvait pas de kystes, (*cas n° 12, 14, 16, 19*).

Lors de la dernière consultation :

- *le cas n°12* a des kystes bilatéraux (2 à droite, 1 à gauche, entre 2 et 5 mm),
- *le cas n°14* a des kystes bilatéraux, le plus volumineux atteint 7 mm,
- *le cas n°16* a de multiples kystes bilatéraux (pas de renseignement sur leur taille),
- *le cas n°19* a 4 kystes polaires supérieurs droits de 8 mm en voie de régression lors du dernier examen et pas de kystes à gauche.

Le cas n°18 suivi à la MRAP jusqu'à l'âge de 3 mois et demi avait des kystes unilatéraux (3 à droite).

Deux enfants, suivis à l'extérieur, (*cas n°13 et n°15*), ne présentent pas de kystes rénaux lors du dernier bilan mais une hyperéchogénicité corticale :

- *le cas n°13* perdu de vue depuis l'âge de 4 mois, (a bénéficié d'une consultation en ville à l'âge de 2 ans, mais nous n'avons pas eu de résultats d'imagerie ni biologiques),
- *le cas n°15*, perdu de vue à l'âge de 1 mois, n'a pas eu d'examen d'imagerie cette date.

Cette échographie retrouvait une hyperéchogénicité corticale avec néphromégalie sans kystes. Cet enfant a bénéficié en 2001 d'un bilan biologique complet comprenant les trois dosages retenus dans notre étude, ce bilan était normal, ne retrouvant pas de stigmates d'une insuffisance rénale débutante.

Le cas n°17, suivi par son pédiatre de ville, on note l'apparition de kystes rénaux bilatéraux à un mois de vie. A droite comme à gauche, il existe un kyste para-pyélique et un kyste cortical. Cet enfant a été revu en janvier 2002. Au cours de cette visite on note une augmentation de la taille des kystes rénaux bilatéraux.

L'évolution du nombre de kyste pour chaque enfant est regroupée dans le *tableau XVI*.

Aucun enfant de ce groupe n'a eu d'examen d'imagerie à la recherche d'anévrisme intra-crânien.

Figure 21 et 22 : Cas n°19, hyperéchogénicité corticale avec pyélectasie bilatérale à 26 SA

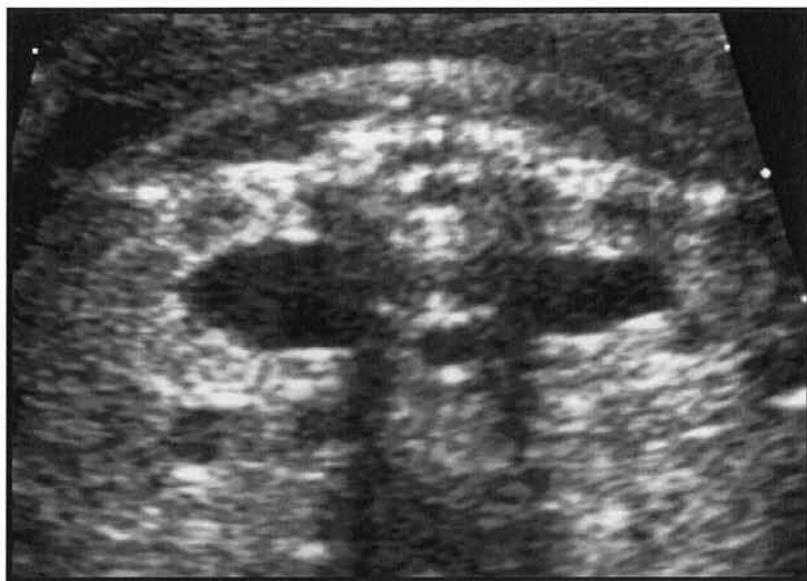


Figure 23 : Même fœtus à 37 SA, apparition de kystes polaires supérieurs droits

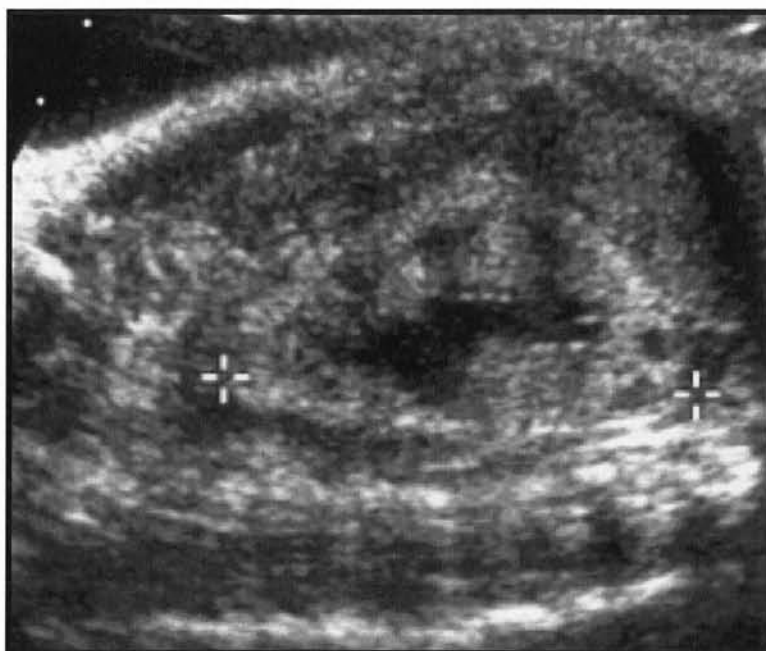


Figure 24 : Même enfant à J5, kystes polaires supérieurs droits



3. TABLEAUX RECAPITULATIFS

Tableau VI: Groupe A : diagnostic de PKAD confirmé par l'enquête familiale.

	Sexe	Circonstance de découverte	Age au moment du dépistage (SA)	Taille reins	DCM	Kystes	Cavités	LA	Anomalies associées	Diagnostic
cas n°1 Jam 91	F	systématique	31	+0,5 DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°2 Eng 92	F	systématique	32	- 1DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°3 Val 92	F	systématique	24	+0,5 DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°4 Bri 93	M	systématique	28,5	0	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°5 Poi 96	M	ATCD familiaux	36	+1DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM présente	0	Pyélectasie gauche	N	valve de l'uretère gauche	PKAD
cas n°6 Geh 96	M	systématique	27	+1,5 DS rein droit	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0 RD DMK RG	N	N	DMK RG caryotype N	PKAD+DMK

F : féminin ; M : masculin ; DCM : différenciation cortico-médullaire ; hyper : hyperéchogène ; hypo : hypoéchogène, N : normal ; DMK : dysplasie multikystique. RD : rein droit ; RG : rein gauche.



Tableau VII: Groupe A : diagnostic de PKAD confirmé par l'enquête familiale.

	Sexe	Circonstances de découverte	Age au moment du dépistage (SA)	Taille reins	DCM	Kystes	Cavités	LA	Anomalies associées	Diagnostic
cas n°7 Fel 97	M	systématique	33	+1,5 DS	Cortex hyper DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°8 Coi 99	F	systématique	35	N	Cortex hyper DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD
cas n°9 Leg 01	M	systématique	31	+3DS	Cortex hyper	0	N	N	/	PKAD
cas n° 10 Bri 01	M	DMK RG	24	+3 DS		0	Dilatation RG	N	DMK RG	PKAD et DMK
cas n°11 Gue 02	F	systématique	23	+0,5 DS	Cortex hyper DCM augmentée	0	N	N	/	PKAD

Tableau VIII: Groupe A : diagnostic confirmé de PKAD, antécédents familiaux et suivi post-natal.

	ATCD FAMILIAUX	SUIVI POST-NATAL DONNEES ECHO	SUIVI POST-NATAL DONNEES BIOLOGIQUES
cas n°1 Jam 91	PKAD paternelle	Apparition de kystes corticaux à 2 mois de vie, kystes hépatiques à 9 ans	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 8 ans et 10 mois.
cas n°2 Eng 92	PKAD maternelle	Apparition de kystes à 1 mois de vie	Décès post-natal à 10 mois (mort subite).
cas n°3 Val 92	Découverte PKAD paternelle	Apparition de kystes corticaux à 6 mois de vie qui augmentent en nombre et en taille.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 10 ans et 6 mois.
cas n°4 Bri 93	PKAD paternelle	Persistance hyperéchogénicité en post-natal puis apparition de kystes corticaux à 4 mois de vie.	Suivi en ville, dernier contrôle 2001 Va bien, kyste isolé unilatéral.
cas n°5 Poi 96	Découverte PKAD père et frère PKAD connue grand -père grandes-tantes	Apparition de kystes à 3 mois de vie, cure d'une valve de l'uretère G.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 6 ans et 5 mois.
cas n°6 Geh 96	PKAD maternelle DMK paternelle	Apparition de microkystes corticaux à 1 mois de vie puis persistance d'une hyperéchogénicité avec augmentation de la taille des kystes.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 5 ans et 8 mois.

Tableau IX: Groupe A : diagnostic confirmé de PKAD, antécédents familiaux et suivi post-natal.

	ATCD FAMILIAUX	SUIVI POST-NATAL DONNEES ECHO	SUIVI POST-NATAL DONNEES BIOLOGIQUES
cas n°7 Fel 97	Découverte PKAD paternelle	Apparition de kystes à 3 mois de vie	Perdu de vue à l'âge de 3 mois, depuis 1997.
cas n°8 Coi 99	PKAD grand- mère maternelle	Apparition de kystes à 5 mois de vie Augmentation de leur taille sur les 2 derniers examens successifs.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 22 mois.
cas n°9 Leg 01	PKAD maternelle	Persistance d'une hyperéchogénicité puis Apparition kyste RD à 9 mois de vie	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 16 mois.
cas n°10 Bri 01	PKAD paternelle DMK ½ frère maternel	Apparition de kystes millimétriques sous corticaux à D Néphrectomie gauche à 8 mois pour DMK confirmé par l'anatomopathologie	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 10 mois.
cas n°11 Gue 02	PKAD paternelle et grand-mère paternelle	Persistance d'une hyperéchogénicité Pas de kystes	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 6 mois.

Tableau X: Groupe B : diagnostic incertain de PKAD.

	Sexe	Circonstances de découverte	Age au moment du dépistage (SA)	Taille reins	DCM	Kystes	Cavités	LA	Anomalies associées	Diagnostic
cas n°12 Mon 97	M	systématique	22	0 DS	Cortex hyper DCM absente	0	Dilatation RD	N	Caryotype normal	PKAD ?
cas n°13 Pro 97	M	systématique	34,5	+2 DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM augmentée	0	N	N	Caryotype normal Reflux G grade III	PKAD
cas n°14 Fer 98	M	systématique	23	+4,5 DS	Cortex hyper Pyramides hypo DCM absente	0	N	N	Caryotype normal	PKAD ?
cas n°15 Goe 99	F	reins normaux en anté-natal	/	0 DS	Post-natal GRHE DCM augmentée	0	N	N	N	PKAD
cas n°16 Gru 00	F	systématique	20	+1 DS	Cortex hyper Pyramides hyper DCM augmentée	0	N	N	N	PKAD ?
cas n°17 Bru 01	M	pyélectasie	21	0 DS	Cortex N DCM conservée	0	dilatation	N	N	PKAD et pyélectasie
cas N°18 Tho 02	M	systématique	22	+0,5 DS	Cortex hyper DCM augmentée	0	N	Hydra mnios	N	PKAD ?
cas n°19 Mart 02	M	systématique	24	0 DS	Cortex hyper	Kystes RD	Pyélectasie gauche	N	N	PKAD ?

Tableau XI: Groupe B : diagnostic incertain : antécédents familiaux et suivi post-natal.

	ATCD FAMILIAUX	SUIVI POST-NATAL DONNEES ECHO	SUIVI POST-NATAL DONNEES BIOLOGIQUES
cas n°12 Mon 97	Pas d'ATCD familiaux Enquête familiale incomplète	Persistance de gros reins hyperéchogènes pyélectasie mineure droite Apparition d'un kyste cortical à 2 ans avec augmentation de sa taille	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 5 ans.
cas n°13 Pro 97	Découverte PKAD maternelle	Persistance d'une hyperéchogénicité bilatérale. Pas de kystes.	Suivi en néphrologie jusqu'à 3 mois de vie en 98, puis perdu de vue. Opéré d'un reflux en 99. Va bien à l'âge de 2 ans en 2000.
cas n°14 Fer 98	GRHE chez 1 cousin Transplantation rénale chez un grand-père	Persistance de gros reins hyperéchogènes Apparition de kystes corticaux et médullaires bilatéraux en 1999.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 2 ans et 10 mois.
cas n°15 Goe 99	PKAD maternelle	Apparition en post-natal de gros reins hyperéchogènes pas d'écho récente, perdu de vu depuis août 99.	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 1 an et 4 mois.
cas n°16 Gru 00	Néphrectomie chez 1 tante. Echo rénale parents normale. Echo rénale fratrie et grands-parents non faite	Apparition de kystes à 2 mois de vie à gauche et à 9mois à droite	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et TA normales. Recul de 8 mois et demi.
cas n°17 Bru 01	Découverte PKAD maternelle	Apparition de kystes à 1mois de vie 1 kyste parapyélique et 1 kyste sous cortical de chaque côté.	Pas suivi en néphrologie , pas de notion sur la fonction rénale.
cas n°18 Tho 01	ATCD parents inconnus, échographie parents non faite	Apparition de kystes corticaux à 3 mois de vie	Suivi en consultation par le Dr Selton, vu en mars 2002, pas d'insuffisance rénale.
cas n°19 Mart 02	1 kyste chez un grand-père	Apparition de kystes rénaux à 2 mois de vie	Suivi en néphrologie. Fonction rénale et tension artérielle normales. Recul de 11 mois.

Tableau XII: Recul en mois du suivi des différents cas de notre étude.

Groupe A	Recul lors de la dernière consultation (mois)	Groupe B	Recul lors de la dernière consultation (mois)
1	106	12	6
2	10	13	58
3	126	14	36
4	86	15	17
5	65	16	9
6	67	17	10
7	3	18	4
8	3	19	11
9	33		
10	16		
11	10		

Tableau XIII: Recueil des données d'évaluation de la fonction rénale: groupe A.

Patients	Azotémie (mg/l)	Créatininémie (mg/l)	Clairance (ml/mn/m2)	Taille (cm)	TA
1	0,38	5	148,5	135	117/74
2 : décédé	/	/	/	/	/
3	0,26	5,5	130	139	108/49
4 : perdu de vue	/	/	/	/	/
5	0,36	4	143	127	94/54
6	0,33	5	105	116	114/51
7 : perdu de vue	/	/	/	/	/
8		4	104	93	82/62
9	0,26	3	110	82,5	87/49
10		3	115	67	80/64
11	0,27	2	121	67	94/4

Tableau XIV: Recueil des données d'évaluation de la fonction rénale: groupe B.

Patients	Azotémie (mg/l)	Azotémie (mg/l)	Clairance (ml/mn/m2)	Taille (cm)	TA
12	0,41	5	159,7	99	normale
13	0,33	4	68	60	113/53
14	0,29	4	96,8	93	93/54
15	0,29	4	83	74	111/63
16	0,39	3	80	70	87/55
17 : perdu de vue	/	/	/	/	/
18 : perdu de vue	/	/	/	/	/
19		4	77	68	91/70

Tableau XV : Mensurations échographiques du rein de l'enfant, valeurs moyennes en fonction de l'âge.

A partir du travail du département de radiologie du CHU de Strasbourg-Hautepierre. A propos de 300 cas normaux.

Age	Axe vertical du rein	Diamètre antéro-postérieur (mm)	Epaisseur du parenchyme (mm)
Nouveau-né	41	20	(10)
3 semaines	43	20	
3 mois	52	22	
6 mois	58	25	
9 mois	60	25	
1 an	60	26	
2 ans	62	27	
3 ans	69	32	
4 ans	74	33	
5 ans	77	34	
6 ans	78	34	14
7 ans	79	34	14
8 ans	79	35	14
9 ans	82	36	15
10 ans	84	37	15
11 ans	88	38	16
12 ans	90	40	16
13 ans	92	40	16
14 ans	100	40	16

Tableau XVI : Evolution de la sémiologie échographique rénale.

	Naissance	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans
Cas 1	0	0	1	1	2			3			5		6
Cas 2	0	1											
Cas 3	0	0	0	1	1	2		4		4			4
Cas 4	0	0	0	2	2		2	1		1		1	
Cas 5	0	0	1						5	7			
Cas 6	0	3		5	8	2	2		2	6			
Cas 7	0	0	2										
Cas 8	0	0	0	1		5		4					
Cas 9	0	0	0	0	2	5							
Cas 10	0	1	2	4	3	3							
Cas 11	0	2	0	0									
Cas 12	0	0	0	0	0	1			3				
Cas 13	0	0	0										
Cas 14	0	3	3	3	3	2	4						
Cas 15	0	0											
Cas 16	0	0	3	3	4	4							
Cas 17	0	4			4								
Cas 18	0	0			3								
Cas 19	2	2	2	4	0								

4 CONCLUSION

Notre étude comporte 19 observations retenues à partir du fichier MALURIN, selon trois critères permettant d'affirmer le diagnostic de PKAD in utéro.

Cependant, l'analyse des dossiers a mis en évidence un certain nombre d'observations discutables. C'est pourquoi nous avons décidé de séparer en deux sous-groupes notre population afin de ne pas éliminer ces dossiers, mais de pouvoir différencier les dossiers pour lesquels le diagnostic de PKAD peut être affirmé d'emblée, groupe A (*cas n°1 à 11*), des dossiers nécessitant la poursuite des investigations, groupe B (*cas n°12 à 19*).

Pour les dossiers du groupe B, seule la surveillance évolutive au long cours des enfants et de leur famille, (au minimum fratrie et parents voire grands-parents en fonction de l'âge des parents), permettra de confirmer le diagnostic.

Dans notre série, 10 enfants ont des antécédents familiaux connus de PKAD.

La sémiologie fœtale a entraîné la réalisation d'échographie rénale chez les parents et grands-parents pour les 9 autres fœtus, parmi ceux-ci la PKAD a été découverte dans 5 familles.

Dans le groupe A, on retrouve une prédominance paternelle du parent transmetteur. Dans le groupe B, seuls les antécédents de trois enfants sont connus : l'origine maternelle est notée dans les trois cas.

La sémiologie rénale fœtale de la PKAD est surtout représentée dans notre étude par une néphromégalie et une hyperéchogénicité corticale. La présence de kystes rénaux in utéro est très rare dans notre série (1/19).

2 enfants ne présentent pas d'anomalie échographique évocatrice de PKAD in utéro, mais dans un cas une pyélectasie isolée a nécessité la réalisation d'une échographie néonatale qui retrouve alors une néphromégalie avec hyperéchogénicité corticale.

Nous avons 2 observations ayant une pathologie kystique associée, (*cas n°6 et n°11*) : les 2 enfants ont des antécédents familiaux de dysplasie rénale multikystique l'un chez le père, le second chez un ½ frère, ces deux enfants ont subi une néphrectomie unilatérale gauche dont l'examen anatomo-pathologique a confirmé la DMK.

Cette association d'atteinte kystique est rare mais a déjà été décrite par Gholkar, en 1985, qui présentait un cas de PKAD associé à une DMK (33).

Dans notre population, il n'existe aucun cas grave, aucun enfant ne présente d'insuffisance rénale ni d'altération du cycle tensionnel lors de la dernière consultation.

Le taux de survie est de 100% en ce qui concerne la fonction rénale et la tension artérielle à 1 an, à 3 ans, à 5ans et chez l'enfant le plus âgé pour lequel le recul est de 8 ans et 10 mois.

Un seul décès précoce à 10 mois non lié à la maladie (mort subite inexpliquée du nourrisson).

IV DISCUSSION

1 DONNEES DE LA LITTERATURE

C'est en 1981 que Hadlock a pour la première fois posé le diagnostic de PKAD chez un fœtus, puis Zerres en 1982 (38,82).

Au fil des années le nombre de PKAD dépistées in utéro augmente. En 1997, Gagnadoux a publié une étude rétrospective reprenant sur 20 ans les cas de PKAD observés dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Necker. Sur cette période, 38 cas ont été diagnostiqués dont 16 avant l'âge de 1 an parmi lesquels 8 ont été dépistés in utéro (27). En 2001, la grande étude de Fick portant sur 312 enfants suivis depuis 1985, comporte 7 observations d'enfants dont le diagnostic de PKAD a été fait en anténatal devant des gros reins hyperéchogènes (22).

D'autres études récentes réalisées en 2001 regroupent respectivement 7 cas dans la thèse de E. Gautiez et 11 cas, qui sont inclus dans notre étude, pour le travail de M.J. Krier (32,48).

Cette augmentation du nombre de cas diagnostiqués chez le fœtus peut s'expliquer en partie par l'amélioration des techniques et l'expérience des médecins réalisant ces examens, mais aussi par la mise en place du screening représenté par les trois échographies recommandées au cours de la grossesse. Ces échographies de dépistage de masse ont permis de suivre une population qui n'était pas connue auparavant comme étant « à risque ».

Par ailleurs, l'analyse de ces études montre que la plupart des cas ont été diagnostiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, ce qui est également le cas dans notre série (27, 59, 72).

En ce qui concerne la sémiologie échographique rencontrée avant la naissance, elle est essentiellement représentée par l'hyperéchogénicité corticale plus ou moins associée à une néphromégalie.

Cette hyperéchogénicité est liée à la présence de nombreux microkystes non individualisables, en raison des limites de la résolution spatiale en échographie. La présence de kystes rénaux visibles est plus rare (53, 78).

Lorsque ces kystes sont individualisables, ils sont souvent peu nombreux et ne sont d'ailleurs pas pathognomoniques de la PKAD (21), d'autant que l'incidence de kystes rénaux in utéro semble faible, moins de 2% des patients porteurs d'une PKAD (53).

La plupart des études montrent que le taux de survie avec reins fonctionnels s'améliore en partie grâce à la prise en charge précoce et au suivi régulier de ces enfants. Cette prise en charge est essentiellement représentée par le traitement précoce des complications : HTA, complications des kystes et infections urinaires.

Le taux de survie avec reins fonctionnels est de 100% à 3 ans dans la série de Fick (21). Dans celle publiée par Gagnadoux, sur 16 cas de PKAD de découverte périnatale, le taux de survie avec reins fonctionnels est de 100% jusqu'à 2 ans (27).

Une surveillance régulière de la taille des reins ainsi que du nombre et de la taille des kystes est indispensable afin de limiter leurs complications (22).

La surveillance tensionnelle fait partie intégrante du suivi. Selon Gabow, l'insuffisance rénale serait directement corrélée à l'HTA (25). Ainsi, le traitement précoce de l'HTA permettrait de ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Jusqu'à présent, il n'existe aucune publication concernant l'exploration par IRM d'un fœtus atteint de PKAD.

Bien que l'IRM n'apporte pas plus d'information que l'échographie sur la présence de kystes rénaux chez le fœtus, elle peut être utile lorsque la visibilité des reins est réduite en raison du morphotype maternel et/ou de la position du fœtus.

Elle permet en outre la réalisation de multiples plans de coupes de l'appareil urinaire ainsi que la réalisation de séquences d'uro-IRM permettant de faire un bilan des kystes et des éventuelles lésions associées des voies urinaires.

Dans notre série aucun fœtus n'a eu d'IRM, mais une Uro-IRM est programmée chez *le cas n°12* qui présente des kystes rénaux après la naissance. Ses antécédents familiaux ne sont pas connus.

Tableau XVII : PKAD de diagnostic anténatal dans la littérature

Année, Auteur	Nbre de cas	Terme	PKAD familiale
1981 Hadlock (38)	1		
1982 Zerres (82)	1	33 SA	Découverte PKAD
1983 Garel (30)	1	28 SA	Découverte PKAD
1983 Main (55)	2	30/36 SA	PKAD connue
1985 Zerres (81)	1	32 SA	PKAD connue
1986 Fryns (23)	1/1	16 SA	PKAD connue
1987 Pretorius (65)	3	23/36 SA	PKAD connue
1987 Sedman (69)	1/154		PKAD connue
1988 McHugo (57)	2/2	20/29 SA	Découverte PKAD
1989 Ceccherini (11)	2/2	14 SA	PKAD connue
1989 Gal (29)	4	24/32 SA	
1989 Journal (42)	3/3	24/28/35 SA	Découverte PKAD
1990 Krier (49)	1/21	24/32 SA	2 découvertes PKAD
1993 Fick (21)	6/11	21/36 SA	3 découvertes PKAD
1994 Juresco (43)	5/23	21/24 SA	2 découvertes PKAD
1994 Michaud (59)	3/3	20 SA	Découverte PKAD
1995 Turco (76)	1	23 SA	Découverte PKAD
1996 Sinibaldi (70)	1/3	24 SA	PKAD connue
1997 Gagnadoux (27)	8/38	20/36 SA	6 PKAD connues 2 découvertes
1998 MacDermot (53)	3/5	16/19 SA	PKAD connue PKD1
1998 Dillon (18)	2	3è trimestre	
1998 Jeffery (41)	1/1	21 SA	PKAD connue PKD1
2001 Fick (22)	7/312		PKAD connue
2001 Gautiez (32)	7/25	18/33 SA	
2001 Krier (48)	11/11*	17/36 SA	

Notre étude comporte elle 19 cas dont certains * déjà présentés dans l'étude de M.J. Krier (47).

2 CRITIQUE DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Notre travail est original d'une part par le nombre de dossiers inclus, 19 observations, d'autre part par le recul, puisque le recueil des données s'est effectué sur une dizaine d'années, à partir de 1991.

Le recrutement annuel moyen est de 1 à 2 cas les 5 premières années puis de 2 à 4 cas les années suivantes. Nous retrouvons donc une discrète augmentation du nombre de cas dépistés ce qui peut s'expliquer par l'amélioration des techniques mais aussi par des opérateurs d'avantage sensibilisés au dépistage des uronéphropathies et des polykystoses en particulier.

Dans la littérature, aucune étude ne porte sur un nombre équivalent d'observations.

Pour inclure les observations à partir du fichier MALURIN, nous avons définis trois critères essentiels permettant d'affirmer le diagnostic anténatal de PKAD.

Parmi ces critères, l'un des plus importants est la connaissance d'antécédents familiaux de PKAD.

En effet, en l'absence d'antécédents familiaux connus, il est très difficile d'affirmer le diagnostic de PKAD avant la naissance, et il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel avec une PKAR. Dans ce cas, seule l'évolution post-natale permettra d'étayer le diagnostic étiologique (26).

Cependant, devant la possibilité d'apparition de cas de novo de PKAD par mutation d'un gène, nous n'avons pas voulu éliminer un certain nombre de dossiers pour lesquels seul le suivi au long cours permettra d'affirmer ou d'exclure le diagnostic.

Pour un certains nombre d'enfants, le diagnostic reste encore incertain en raison d'une enquête familiale incomplète ou de l'absence de kystes rénaux macroscopiquement visibles. Cependant, ces enfants ne bénéficient pas d'un suivi néphrologique plus rapproché.

Nous avons séparé en deux sous groupes notre population, afin de pouvoir distinguer les cas apparus dans des familles informatives connues, des autres cas incertains pouvant correspondre à une mutation de novo. Les néomutations dans des familles jusque là indemnes semblent représenter moins de 10% de toutes les PKAD (21).

Dans ces deux groupes, aucun enfant n'a fait l'objet d'un diagnostic génétique par biologie moléculaire : nous n'avons pu faire de différence entre PKD1 et PKD2. Or, les formes précoces paraissent toujours liées au gène PKD1, ce que nous n'avons pu vérifier dans notre étude (53).

Nous avons 19 enfants, issus de 19 familles dont 10 informatives. Il n'y a pas d'enfant issu d'une même fratrie.

Cependant la découverte d'une PKAD chez un enfant a entraîné la réalisation d'échographie rénale chez son frère plus âgé, ce qui a permis la découverte de kystes rénaux bilatéraux chez ce dernier (*cas n°5*) et donc de porter le diagnostic de PKAD chez lui.

Dans notre série, il existe une nette prédominance masculine avec un sex ratio de 12/7.

Le parent transmetteur semble être majoritairement le père : 7/11 dans le groupe A; les antécédents sont incomplets pour le groupe B.

La sémiologie échographique anténatale la plus souvent rencontrée dans notre série est une hyperéchogénicité corticale avec conservation de l'hypoéchogénicité des pyramides d'où une conservation voire une accentuation de la différenciation cortico-médullaire.

La présence de kystes in utéro est possible mais plus rare (53). Un enfant, (*cas n°19*), a présenté des kystes rénaux unilatéraux non retrouvés après la naissance, ce qui peut éventuellement s'expliquer par des examens successifs réalisés par des opérateurs différents sur des échographes différents, notamment lorsque les examens ont été réalisés sur plusieurs sites.

Ceci soulève le problème des kystes de petite taille, de la difficulté de leur visualisation en fonction de la résolution spatiale de l'échographe et des limites de l'échographie qui est un examen opérateur dépendant.

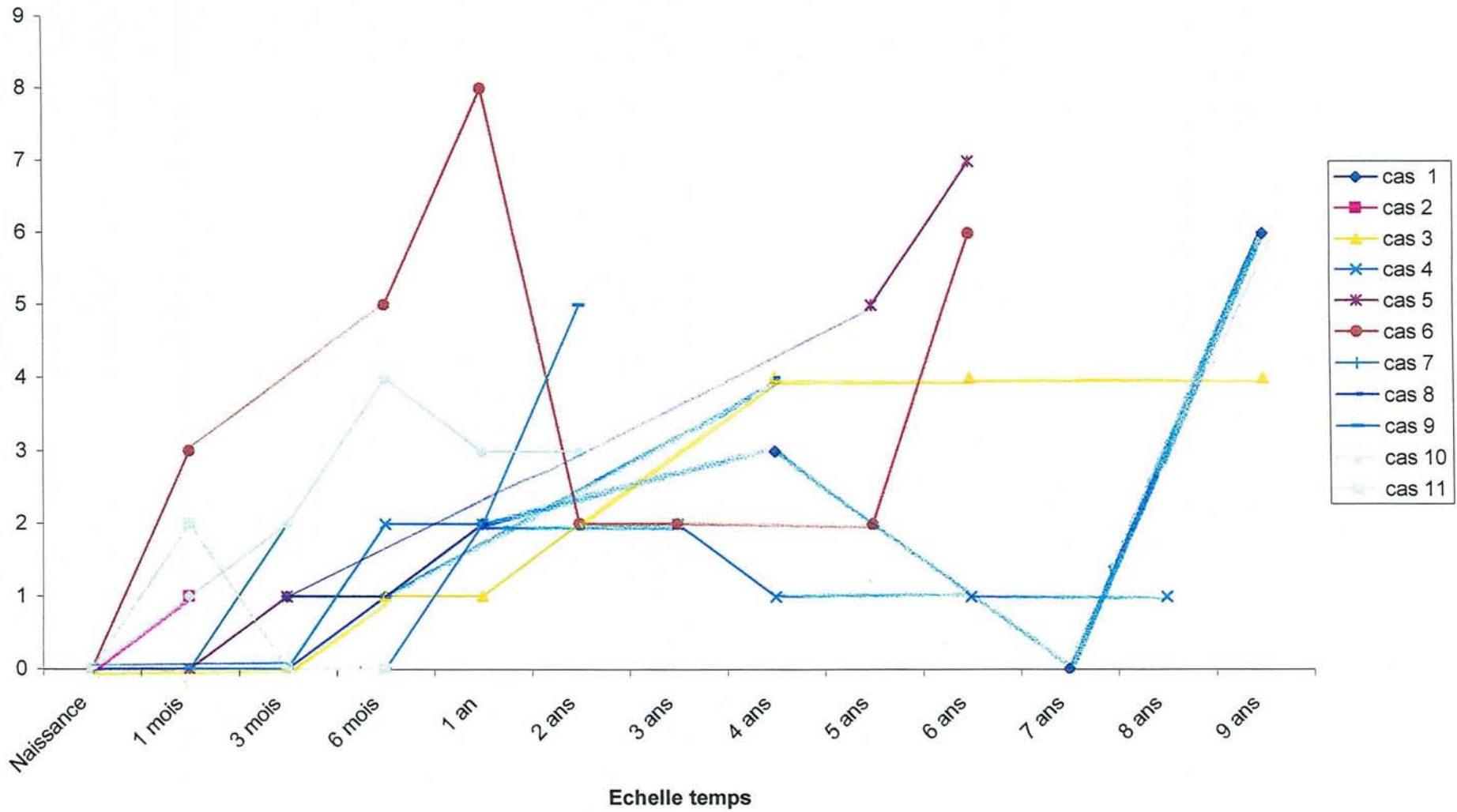
L'absence de kystes in utéro ne permet pas d'exclure leur présence à la naissance. Cependant, les sondes d'échographies utilisées au cours de la grossesse puis après la naissance sont différentes et pourraient expliquer des différences de visibilité des kystes in utéro et après la naissance (70).

Enfin, le suivi évolutif des 14 enfants revus en néphrologie montre une majoration de la sémiologie échographique avec apparition de kystes et/ou augmentation de leur taille et de leur nombre au cours des examens successifs.

Ces données sont reprises dans le *tableau XVI*, et dans le diagramme suivant :

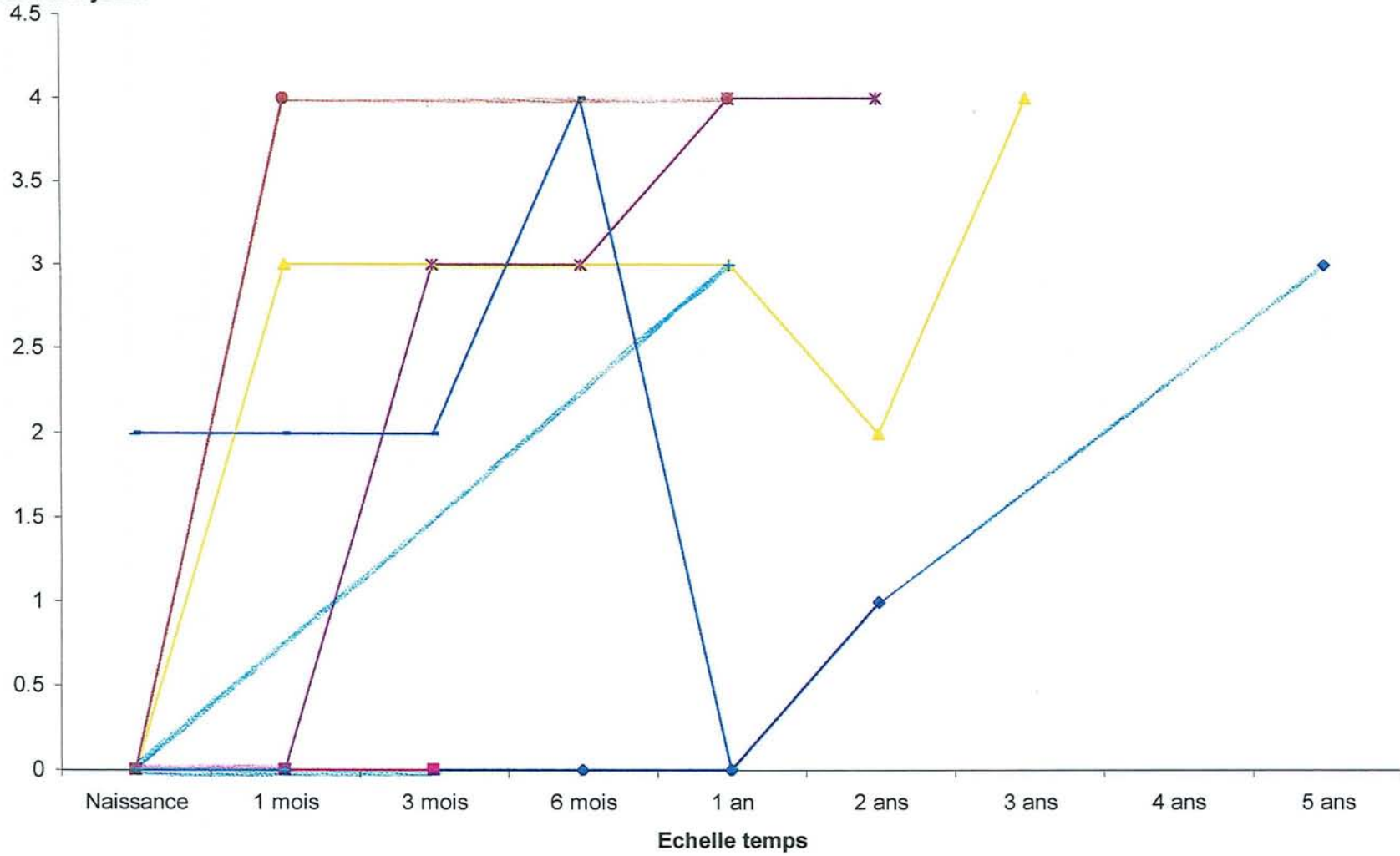
Evolution du nombre de kystes: groupe A

Nombre de kystes



Evolution du nombre de kystes: groupe B

Nombre de kystes



Aucun des enfants bénéficiant d'un suivi régulier en néphrologie pédiatrique ne présente de signe d'insuffisance rénale ni d'HTA. Nous n'avons aucune forme grave dans notre série.

Signalons enfin que parmi les familles suivies, nous n'avons eu aucune demande d'interruption de grossesse.

En ce qui concerne les atteintes extra-rénales de la PKAD, les enfants de notre étude n'ont pas eu d'échographie hépatique systématique. Elle a été réalisée chez 7 enfants et devrait être plus systématique.

Un seul enfant a des kystes hépatiques, dépistés à l'âge de 8 ans et 10 mois, (*cas n°1*).

Aucun enfant de notre série n'a bénéficié d'un dépistage de malformation cérébrale. Ce dépistage n'apparaît pas indispensable, sauf en cas d'antécédents familiaux d'anévrisme intracrânien (13).

3 DEVENIR ET PRONOSTIC (21)

L'évaluation du risque évolutif vers l'insuffisance rénale chez l'enfant est difficile à établir. En plus des facteurs connus comme le sexe ou le gène incriminé, il existe un certain nombre de facteurs influençant le devenir de la fonction rénale des enfants atteints de PKAD.

3.1 FACTEURS PRONOSTIQUES

Fick-Brosnahan et al ont récemment décrit des facteurs pronostiques en rapport avec l'évolutivité de la PKAD chez l'enfant et le fœtus (22).

Ils ont suivi pendant 15 ans une cohorte de 312 enfants, issus de 131 familles atteintes de PKAD, ces enfants ayant une évaluation de leur fonction rénale et un bilan d'imagerie tous les trois ans.

Il en ressort 3 facteurs essentiels permettant d'identifier les enfants susceptibles d'évoluer plus rapidement vers l'insuffisance rénale terminale :

- la taille des reins en fonction du sexe et de l'âge,
- le nombre de kystes,
- la présence ou non d'une hypertension artérielle.

Les enfants présentant une évolution précoce et sévère de la maladie ont une croissance rénale plus rapide avec un volume rénal supérieur au 75^{ème} percentile.

Les enfants ayant plus de 10 kystes avant l'âge de 12 ans ont une évolution plus sévère de la maladie (22). En effet, le nombre des kystes, plus que leur taille, augmente la taille des reins et accélère la croissance rénale, des reins volumineux semblent corrélés à la morbidité de la PKAD et à l'évolution vers l'insuffisance rénale (22).

L'hypertension artérielle d'apparition précoce serait également un facteur de mauvais pronostic puisqu'elle serait liée à une croissance rénale plus rapide par le biais de modifications de fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone (22).

3.2 PROPOSITION D'UNE CONDUITE A TENIR

Le diagnostic précoce d'une maladie à révélation clinique tardive entraîne un suivi de plus en plus long. En effet, on ne peut laisser sans surveillance, au moins clinique, un jeune enfant chez qui vient d'être dépistée une maladie dont l'aboutissement est l'insuffisance rénale terminale avec dialyse, voire greffe rénale.

La découverte d'une PKAD chez un enfant implique donc une évaluation des facteurs de risques. Ceci nécessite un suivi régulier de la fonction rénale, de la tension artérielle et de l'aspect échographique des reins en particulier leur taille, le nombre et la taille des kystes.

Le but de ce suivi régulier est de diminuer la morbidité et la mortalité de la PKAD grâce essentiellement à la prévention des complications et à la mise en route de traitements adaptés notamment lorsque survient une infection urinaire ou l'hypertension artérielle, qu'ils soient médicamenteux ou sous forme de règles hygiéno-diététiques.

En effet, l'HTA est l'une des premières manifestations cliniques dont le traitement permet de ralentir l'évolution par le biais du système rénine-angiotensine-aldostérone. C'est en effet l'un des principaux facteurs corrélés avec l'évolution vers l'insuffisance rénale par la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone (22, 24).

Il est cependant difficile de définir un schéma de surveillance identique pour tous les malades.

Le suivi diffère en fonction des équipes médicales, de l'âge du patient, de l'évolution de la fonction rénale.

Dans la série de Fick, le taux de survie avec reins fonctionnels est de 100% avant 3 ans (21).

Il faut également tenir compte des antécédents familiaux, de l'âge auquel est apparu l'insuffisance rénale terminale chez le ou les parents atteints, de l'âge au moment de la greffe ou de la mise en dialyse, et de l'histoire familiale globale ainsi que de l'environnement psychologique.

Certaines familles seront prêtes à supporter une surveillance régulière et rapprochée. Pour elles, le suivi de sécurité dans un service spécialisé est indispensable.

D'autres ne souhaiteront pas une prise en charge de la maladie tant qu'elle n'aura pas de traduction clinique.

3.3 INTERET DU DEPISTAGE DANS LA FRATRIE

La découverte d'une PKAD chez un enfant entraîne la prise en charge de sa famille comprenant dans un premier temps la fratrie et les ascendants directs (parents et grands-parents), puis, des autres membres de la famille, quand les premiers résultats de l'enquête familiale sont négatifs. Tous les membres de la famille interrogés au cours de l'enquête doivent bénéficier d'une échographie rénale.

Cette enquête poussée permet alors de dépister une population qui n'aurait peut-être jamais eu d'échographie.

La découverte de l'atteinte rénale à postériori permet alors la prise en charge précoce de la maladie chez le parent dépisté.

Se pose alors le problème des familles recomposées pour lesquelles l'enquête familiale peut être délicate à reconstituer.

Certains membres de la famille peuvent être perdus de vue.

D'autres peuvent tout simplement refuser de subir des examens à la recherche d'une maladie qui reste chez eux cliniquement muette.

4 CONSEIL GENETIQUE ET INCIDENCE ETHIQUE

4.1 CONSEIL GENETIQUE

Le diagnostic formel de la PKAD est génétique, la biologie moléculaire permettant de situer le gène défaillant.

Cependant, cette méthode longue et coûteuse est rarement pratiquée en routine sauf dans des cas extrêmes.

Ces cas peuvent être le diagnostic dans une fratrie dont un enfant a présenté une forme grave avec décès en période néo-natale, ou la connaissance de PKAD d'évolution rapide et défavorable chez les ascendants.

En routine, le diagnostic de PKAD peut être affirmé par la présence de kystes rénaux bilatéraux et par les antécédents familiaux de PKAD.

En pratique, la présence d'un seul kyste rénal avec des antécédents familiaux confirmés, permet de suspecter le diagnostic de PKAD chez un enfant (22).

Le diagnostic peut donc être difficile à affirmer lorsque les antécédents familiaux ne sont pas connus. Cependant, même lorsqu'il persiste des incertitudes diagnostiques, l'indication d'étude de l'ADN peut être discutable puisqu'il s'agit de dépister une maladie dont la révélation clinique peut être très tardive (43).

Un des buts du conseil génétique est d'informer les parents sur les risques de la maladie et les différentes possibilités d'évolution et de prise en charge. Il ne s'agit en aucun cas de leur imposer une décision en ce qui concerne la poursuite de la grossesse.

Cependant, le dépistage par biologie moléculaire des gènes de la PKAD, notamment chez le fœtus permet, lorsque le diagnostic est confirmé, de mettre en route une surveillance médicale régulière et, lorsque la génétique confirme que le fœtus est indemne, de rassurer les patients et de permettre la poursuite d'une grossesse plus sereine.

La prise en charge peut être délicate lorsque le diagnostic est porté in utéro dans une famille où l'évolution de la maladie se fait rapidement vers l'insuffisance rénale. Dans de rares cas, les parents peuvent souhaiter une interruption de grossesse.

Que leur répondre et que leur proposer, sachant que l'expression phénotypique de la maladie peut être très différente d'un individu à l'autre, au sein d'une même famille, même lorsque le gène en cause est identique (45).

Cependant en pratique, il semble que la volonté d'interrompre une grossesse si l'enfant est atteint reste exceptionnelle. Une étude écossaise montre que seulement 4% des individus d'une population à risque demanderaient une interruption médicale de grossesse, bien que la volonté de connaître le diagnostic anténatal reste importante (36).

4.2 PROBLEMES ETHIQUES SOULEVES

Le diagnostic d'une maladie génétique à transmission dominante soulève de nombreux problèmes éthiques puisqu'elle concerne non seulement le patient atteint mais également 50 % de sa descendance. Les difficultés liées au dépistage précoce et à la prise en charge sont d'autant plus importantes que la maladie a une révélation clinique tardive voire muette.

L'annonce ne se fait pas à un individu isolé mais potentiellement à toute une famille. Ce qui explique l'impact psychologique important de l'annonce de la maladie.

Le dépistage en biologie moléculaire chez les patients issus de familles informatives atteintes de PKAD, implique que ces patients reçoivent une information éclairée, par oral et si possible par écrit, de la part d'un médecin habitué à ce type de diagnostic (32).

En effet, grâce à l'expérience du dépistage de maladies encore au stade asymptomatique comme dans la chorée de Huntington, on sait que la prise en charge multidisciplinaire, dans le cadre de protocoles prédéfinis permet une meilleure compréhension et prise en charge de la maladie par les patients.

D'après des études américaine et écossaise (39,73) il semblerait que la demande de diagnostic anténatal soit forte, ce qui reflète la nécessité pour les parents de tout connaître de l'enfant à venir, mais que devant le diagnostic posé de PKAD, finalement il y ait peu de demandes d'interruption de grossesse, environ 4% chez les patients atteints de PKAD âgés de 18 à 40 ans et 8% dans une population à risque.

Dans l'étude américaine, 11% des patients atteints de PKAD ne veulent pas avoir d'enfant à cause du risque de transmission de la maladie à leur descendance (73).

La découverte de la maladie chez un parent est lourde de conséquences psychologiques avec possibilité de culpabilité chez le parent atteint, transmetteur de la maladie. Dans certains cas, elle peut conduire à la détérioration du couple avec accusation de la branche familiale porteuse de la maladie.

Puisque la transmission est dominante, un seul des deux parents suffit pour transmettre la maladie à 50 % de sa descendance. C'est pourquoi certains couples refusent d'avoir des enfants devant le risque élevé de leur transmettre la maladie d'autant plus qu'il y a des antécédents de PKAD sévère avec altération précoce de la fonction rénale (32).

La révélation de la maladie doit être différente si elle est annoncée dans une famille à risque ou dans une famille non connue comme étant porteuse de PKAD.

En effet, la compréhension et l'appréhension des conséquences sur la prise en charge et la qualité de vie de l'enfant à venir seront différentes, ce qui ne veut pas dire que la famille informative acceptera mieux la maladie.

Enfin, il faut prendre en compte les problèmes posés par les formes de PKAD à révélation échographique tardive, dont la sémiologie échographique n'apparaît qu'au troisième trimestre, et qui peut parfois être considérée à tort comme une néphromégalie échogène transitoire. L'aspect échographique peut être faussement rassurant au cours de la grossesse et nécessite quoi qu'il en soit une surveillance échographique régulière après la naissance afin d'affirmer ou d'exclure le diagnostic de PKAD. En effet, il existe d'authentiques cas de PKAD avec hyperéchogénicité et néphromégalie diagnostiquées chez le fœtus avec normalisation après la naissance puis apparition de kystes rénaux au cours des premiers mois de vie (41)

D'autant que l'évolution de la fonction rénale à long terme ne peut être évaluée à partir de l'aspect échographique des reins in utéro.

On aborde ainsi l'aspect de médecine prédictive que peut prendre le diagnostic anténatal de la PKAD dans les familles informatives. L'échographie est la méthode de choix du dépistage de la PKAD chez les patients asymptomatiques comme chez le fœtus. Les médecins se retrouvent alors confrontés à dépister une maladie dont ils ne peuvent prévoir ni l'âge d'apparition des symptômes, ni l'évolution, ni l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale terminale.

Cet aspect soulève également les avantages et les inconvénients du dépistage de masse qu'est devenu le diagnostic anténatal grâce aux trois échographies recommandées au cours de la grossesse.

En effet, on peut considérer comme un avantage le dépistage permettant la prise en charge d'un plus grand nombre de fœtus atteints de PKAD. Certains, en l'absence d'antécédents familiaux, n'auraient peut être pas eu d'échographie.

Mais un des inconvénients est l'interprétation des résultats. Comme pour tout examen de dépistage, il existe des faux positifs et des faux négatifs. Dans le cadre de la PKAD, en l'absence d'antécédents familiaux le diagnostic ne peut être affirmé avec certitude sur les seuls examens échographiques anténataux.

Le dépistage de masse permet surtout de savoir si le fœtus fait partie d'une population à risque, que les antécédents familiaux soient connus ou non. En effet, même dans les familles informatives où le risque d'être atteint pour la descendance est de 50 %, l'échographie anténatale seule, le plus souvent, ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Dans ces familles informatives où le gène est connu, la biologie moléculaire permet un diagnostic de certitude sans toutefois apporter plus de renseignement sur l'évolution de la maladie.

Dans les autres familles, seul le suivi post-natal permettra d'orienter le diagnostic.

V CONCLUSION

La réalisation d'échographies de plus en plus fréquentes chez le fœtus, notamment par le biais des trois échographies recommandées au cours de la grossesse, entraîne la découverte accrue d'anomalies rénales. La présence d'une néphromégalie avec hyperéchogénicité soulève de nombreux problèmes étiologiques et l'affirmation du diagnostic est souvent faite grâce au suivi évolutif post-natal et à la recherche d'antécédents familiaux. Dans les familles informatives, le dépistage anténatal de la PKAD doit toujours pouvoir associer échographie fœtale et enquête familiale avec échographie rénale dans la fratrie et chez les ascendants.

Parallèlement au dépistage génétique, l'échographie rénale est en effet la méthode de choix pour dépister les manifestations de la PKAD chez des patients asymptomatiques, en particulier chez le fœtus. C'est un examen reproductible, peu coûteux, possédant une bonne sensibilité (56).

Au cours de la grossesse, dans les familles informatives, cet examen doit être considéré comme un examen de dépistage dans le cadre de la recherche d'une maladie génétique. Il est primordial qu'avant la réalisation de l'échographie, les futurs parents bénéficient d'une information éclairée sur les éventuelles anomalies détectables, leurs conséquences et les possibilités de traitement et de prise en charge à long terme.

Dans ce type de maladie génétique, à révélation anténatale possible, il est souhaitable que le radiologue soit intégré à l'équipe prenant en charge la famille en amont, afin que il ne se retrouve pas confronté à des futurs parents non informés des risques et auxquels il lui faut donner des résultats positifs en ce qui concerne la présence de signes évocateurs de PKAD.

En effet, le dépistage précoce, voire au cours de la vie fœtale, d'une maladie à révélation clinique tardive pose de nombreux problèmes éthiques en ce qui concerne la révélation et la prise en charge au long cours. Le diagnostic ne doit pas entraîner une angoisse exagérée d'une part, parce que le pronostic rénal à moyen terme est souvent mal connu et généralement favorable, d'autre part, parce que la plupart des enfants suivis seront asymptomatiques au cours de la première décennie.

Un des buts principaux du dépistage précoce est de pouvoir mettre en place un traitement préventif.

Enfin, n'oublions pas que l'absence d'anomalie rénale détectable chez le fœtus ne veut pas dire enfant non porteur de la maladie.

VI TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION.....	p.18
II GENERALITE.....	20
1. Rappels.....	20
1.1. Embryologie rénale.....	21
1.2. Echographie fœtale : conditions, intérêts et techniques.....	30
1.2.1. Conditions.....	30
1.2.2. Intérêts.....	30
1.2.3. Techniques.....	30
1.3. Exploration de l'appareil urinaire chez le fœtus.....	31
1.3.1. Exploration morphologique.....	31
1.3.1.1. Chronologie.....	31
1.3.1.2. Echostructure.....	32
1.3.1.3. Biométrie.....	32
1.3.2. Exploration de la fonction rénale.....	32
1.4. Taille des reins chez le fœtus.....	33
1.5. reins hyperéchogènes chez le fœtus.....	34
1.5.1. Définitions.....	34
1.5.2 Les principales étiologies.....	35
1.5.2.2 Atteinte rénale avec kystes.....	36
1.5.2.2 Atteinte rénale tumorale.....	38
1.5.2.3 Syndromes néphrotiques.....	38
1.5.2.4 Néphrocalcinose.....	38
1.5.2.5 Thrombose de la veine rénale.....	38
1.5.2.6 Hypertrophie rénale bilatérale bénigne.....	39
1.5.2.7 Néphromégalias bilatérales transitoires.....	39
2. Définitions et rappels.....	40
2.1 Kyste rénal.....	40
2.2 Classification des maladies kystiques du rein chez l'enfant.....	40
2.2.1 Maladies kystiques de l'enfant d'origine génétique.....	41
2.2.1.1 PKAR.....	41
2.2.1.2 PKAD.....	
2.2.1.3 Les maladies rénales kystiques associées à des syndromes malformatifs....	44
2.2.1.3.1 Syndromes malformatifs autosomiques dominants.....	44
2.2.1.3.2 Syndromes malformatifs autosomiques récessifs.....	44
2.2.1.3.3 Syndrome dominant lié à l'X.....	45
2.2.1.3.4 Les aberrations chromosomiques.....	45
2.2.2 Les maladies kystiques de l'enfant non génétiques.....	45
2.2.2.1 Le rein multikystique.....	45
2.2.2.2 Le kyste séreux simple.....	45
2.2.2.3 Le kyste parapyélique.....	46
2.2.2.4 Diverticule pré-caliciel.....	46

2.2.2.5 Maladie de Cacci-Ricci.....	46
2.2.2.6 Kyste multiloculaire ou cystadénome.....	46
3. La polykystose autosomique dominante.....	47
3.1 Epidémiologie.....	47
3.2 Anatomopathologie et physiopathologie.....	47
3.3 Génétique et biologie moléculaire.....	50
3.3.1 Transmission autosomique dominante.....	51
3.3.2 Localisation et fonction des gènes impliqués dans la PKAD.....	51
3.3.3 Biologie moléculaire.....	52
3.4 Sémiologie échographique.....	53
3.4.1 Diagnostic échographique chez l'adulte.....	53
3.4.2 Diagnostic échographique chez l'enfant.....	53
3.4.3 Diagnostic anténatal.....	54
3.5 Eléments pronostiques et évolution.....	56
3.5.1 Pronostic.....	56
3.5.2 Evolution.....	56
3.6 Suivi post-natal.....	57
3.7 Enquête familiale.....	58
3.8 Difficultés diagnostiques.....	58
 III ETUDE DE NOTRE SERIE.....	 60
1. Patients et méthode.....	61
1.1 Fichier MALURIN.....	61
1.2 Critères d'inclusion.....	62
1.3 Population retenue.....	62
2. Résultats.....	64
2.1 Données générales.....	64
2.1.1 Sexe.....	64
2.1.2. Age.....	64
2.1.3 Anatomopahtologie.....	64
2.1.4 Caryotype.....	64
2.1.5 Liquide amniotique.....	64
2.1.6 Malformations associées.....	64
2.1.7 Devenir.....	65
2.2 Division en deux sous groupes de notre population.....	65
2.2.1 Résultats du groupe A.....	67
2.2.1.1 Paramètres anténataux.....	67
2.2.1.1.1. Age au moment du diagnostic.....	67
2.2.1.1.2. Quantité de liquide amniotique.....	67
2.2.1.1.3. Taille des reins.....	67
2.2.1.1.4. Aspect des kystes.....	67
2.2.1.1.5. Aspect de la DCM.....	67

2.2.1.1.6. Le tractus urinaire.....	68
2.2.1.1.7. Les antécédents familiaux.....	68
<u>2.2.1.2. Devenir.....</u>	68
2.2.1.2.1. Recul.....	69
2.2.1.2.2. Fonction rénale et tension artérielle.....	69
2.2.1.2.3. Bilan d'imagerie.....	70
2.2.2 Résultats du groupe B.....	79
<u>2.2.2.1 Paramètres anténataux.....</u>	<u>80</u>
2.2.2.1.1. Age au moment de la découverte des anomalies rénales.....	80
2.2.2.1.2. Quantité de liquide amniotique.....	80
2.2.2.1.3 Taille des reins.....	80
2.2.2.1.4. Aspect du tractus urinaire.....	80
2.2.2.1.5. Aspect des kystes.....	81
2.2.2.1.6. Aspect de la DCM.....	81
2.2.2.1.7. Anomalies associées.....	81
<u>2.2.2.2 Devenir.....</u>	<u>81</u>
2.2.2.2.1. Recul.....	81
2.2.2.2.2. Fonction rénale et tension artérielle.....	82
2.2.2.2.3. Bilan d'imagerie.....	83
3. Tableaux récapitulatifs.....	87
4. Conclusion.....	97
IV DISCUSSION.....	99
1. Données de la littérature.....	100
2. Critiques des résultats de notre étude.....	103
3. Devenir et pronostic.....	107
<u>3.1 Facteurs pronostiques.....</u>	<u>107</u>
<u>3.2 Proposition d'une conduite à tenir.....</u>	<u>108</u>
<u>3.3 Intérêt du dépistage dans la fratrie.....</u>	<u>108</u>
4. Conseil génétique et éthique.....	109
<u>4.1 Conseil génétique.....</u>	<u>109</u>
<u>4.2 Problèmes éthiques soulevés.....</u>	<u>110</u>
V CONCLUSION.....	112
VI TABLE DES MATIERES.....	114
VII BIBLIOGRAPHIE.....	118

VII BIBLIOGRAPHIE

1. AVILES D., FILDES R., JOSE P. Evaluation of renal function. Clinics in Perinatology 1992, 19 ; 1 :69-82.
2. AVNI E.F., SZLIWOWSKI H., SPEHL M., LELONG B., BAUDAIN P., STRUYVEN J. L'atteinte rénale dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. Ann. Radiol., 1984 ; 27, 2-3 :207-214.
3. AVNI F. Maladies kystiques des reins. in Workshop ESPR 1999, Jérusalem.
4. BARD J.B.L., WOOLF A.S. Nephrogenesis and development of renal disease. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7 :563-571.
5. BERNSTEIN J. , EVAN A.P., GARDNER K.D. Human cystic kidney diseases : epithelial hyperplasia in the pathogenesis of cysts and tumors.
6. BLANC B., BOUBLI L. L'appareil génito-urinaire du fœtus. Paris : Arnette. 19-28.
7. BROOK-CARTER P.T., PERAL B et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease a contiguous gene syndrome. Nat Genet, 1994 ; 8 (4) :328-332.
8. CALLEN P. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 1994. Philadelphia.
9. CALVET J.P., GRANTHAM J.J. The genetics and physiology of polycystic kidney disease. Semin Nephrol, 2001 ; 21(2) :107-123.
10. CARR M.C., BENACERRAF B. R., ESTROFF J.A., MANDELL J. Prenatally diagnosed bilateral hyperechoic kidneys with normal amniotic fluid : post-natal outcome. The journal of urology 1995 ; 153 : 442-444.
11. CECCHERINI I., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease : prenatal diagnosis by DNA analysis and sonography at 14 weeks. Prenat Diagn, 1989 ; 9 (11) : 751-758.
12. CHOONG K.L., GRUENEWALD S.M., HODSON E.M. Echogenic fetal kidneys in cytomegalovirus infection. J Clin Ultrasound 1993 ; 21 : 128-132.
13. COCHAT P., AIGRAIN Y. Les malformations de l'appareil urinaire. Progrès en Pédiatrie. Ruel-Malmaison : Doin Ed, 2002 ; 11 :113-134.
14. COHEN H., COOPER J., EISENBERG P., MANDEL F., GROSS B., GOLDMAN M., BARZEL E., RAWLINSON K. Normal lenght of fœtal kidneys : sonographic study in 397 obstetric patients. AJR, 1991 ; 157 : 545-548.
15. DELTAS CC., CHRISTODOULOU K., TJAKOURI C., PIERIDES A. Presymptomatic molecular diagnosis of autosomal dominant olycystic kidney disease using PKD1 and PKD2 linked markers in Cypriot families. Clin Genet, 1996 ; 50 (1) :10-18.

16. DEMETRIOU K., TZIAKOURI C., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 ; 15 :205-211.
17. DIARD F., NICOLAU A., BERNARD S. Intra-renal reflux : a new cause of medullary hyperechogenicity ? *Pediatr. Radiol.* 1987 ; 17, 2 :154-155.
18. DILLON E., and RYALL A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. *Br J Radiol*, 1998 ; 71 (845) :497-500.
19. EDWARDS O.P., BALDINGER S. Prenatal onset of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology*, 1989 ;24 :265-270.
20. ESTROFF J., MANDELL J., BENACERRAF B. Increased renal parenchymal echogenicity in the fetus : importance and clinical outcome. *Radiology*, 1991 ; 181 : 135-139.
21. FICK G.M., JOHNSON A.M., STRAIN J.D., et al. Characteristic of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1993 ;3 :1863-1870.
22. FICK-BROSNAHAN G. M., VU TRAN Z., JOHNSON A.M., STRAIN J.D., GABOW P.A. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney International*, 2001 ; 59 :1654-1662.
23. FRYNS J.P., VANDENBERGHE K., and MOERMAN F. Mid-trimester ultrasonographic diagnosis of early manifesting « adult » form of polycystic kidney disease (letter). *Hum Genet*, 1986 ; 74 (4) :461.
24. GABOW P., KIMBERLING W., STRAIN J., MANCO-JOHNSON A. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol*, 1997 ; 8 :105-110.
25. GABOW P.A., JOHNSON A.M., KAEHNY W.D., KIMBERLING W. J., LEZOTTE D.C., DULEY I. T., JONES R. H. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 1992 ; 41 :1311-1319.
26. GAGNADOUX M.F., ANTIGNAC C. COCHAT P. Maladies rénales héréditaires. *La Revue du Praticien*, 1997 ; 47 :1528-1572.
27. GAGNADOUX M.F. Diagnostic et évolution des polykystoses rénales découvertes dans la première année de vie. *Ann Pédiatr*, 1997 ; 44, 10 :660-666.
28. GAGNADOUX M.F., HABIB R., LEVY M., BRUNELLE F., BROYER M. les maladies kystiques rénales de l'enfant. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*.Paris, Flammarion médecin Science, 1988 :39-60.
29. GAL A. et al. Childhood manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease : no evidence for genetic heterogeneity. *Clin Genet*, 1989 ; 35 (1) :9-13.

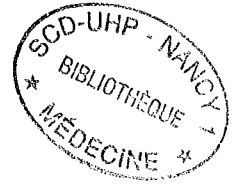
30. GAREL L., SAUVEGRAIN J., FILIATRAULT D. Dominant polycystic disease of the kidney in a newborn child, report of one case. *Ann. Radiol.*, 1983 ; 26, 2-3 :183-186.
31. GARRET W.J. Prenatal diagnosis of foetal polycystic kidney by ultrasound. *Aust NZ Obstet gynaecol*, 1970, 10, 7.
32. GAUTIEZ E. Diagnostic anténatal des gros reins hyperéchogènes : revue de la littérature et étude rétrospective de 25 observations. In thèse de doctorat en médecine, 2001. Nancy.
33. GHOLKAR A., et al. A case of adult polycystic and multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Radiol*, 1985 ; 58 :774-776.
34. GOODYER P., KASHTAN C. The genetic basis of pediatric renal disease. *Seminars in nephrology*, 1998 ; 18 : 244-255.
35. GUARIGLIA L., ROSATI P. Transvaginal sonographic fetal biparietal diameter/Kidney length Ratio in early pregnancy as a screening tool for renal malformations. *Fetal Diagn Ther* 1998 ; 13 : 154-156.
36. GUAY-WOODFORD L.M., GALLIANI C.A., MUSULMAN-MROCZEK E., et al. Diffuse renal cystic disease in children : morphologic and genetic correlations. *Pediatr Nephrol*, 1998 ; 12 :173-182.
37. GUBLER M.C., DAHMANE F., DOMMERGUES M., NARCY F. Les malformations et maladies rénales à révélation prénatale. *Ann. Pathol.*, 1997,17 ; 4 :240-250.
38. HADLOCK F.P., et al. Sonography of fetal urinary tract anomalies. *AJR Am J Roentgenol*, 1981 ; 137 (2) : 261-267.
39. HODGKINSON K.A., KERZIN-STORRAR L., WATTERS E.A., HARRIS R. Adult polycystic kidney disease : knowledge, experience, and attitudes to prenatal diagnosis. *J Med Genet*, 1990 ; 27 (9) : 552-558.
40. JEANTY P., DRAMAIX-WILMET M., ELKHAZEN N., HUBINONT C., VAN REGEMORTER N. Measurement of foetal kidney growth on ultrasound. *Radiology*, 1982 ; 144 : 159-162.
41. JEFFERY S., et al. Apparent normalisation of fetal renal size in autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1). *Clin Genet*, 1998 ; 53 (4) : 303-307.
42. JOURNEL H., GUYOT C., BARC R.M., BELBEOCH P., QUEMENER A., JOUAN H. unexpected ultrasonographic prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Prenatal diagnosis*, 1989 ; 9 : 663-671.
43. JURESCO A., et al. Diagnostic anténatal des gros reins hyperéchogènes. In Séminaires de néphrologie pédiatrique. 1994. Hôpital des enfants malades, Paris.

44. KAEHNY W.D., EVERSON G.T. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Seminars in nephrology* 1991 ; 11 : 661-670.
45. KORF B. Genetic testing for patients with renal disease : procedures, pitfalls, and ethical considerations. *Seminars in Nephrology*, 1999 ; 19 (4) : 319,326.
46. KRAUS R., GAISIE R., YOUNG L. Increased renal parenchymal echogenicity : causes in pediatrics patients. *Radiographics* 1990 ; 10 : 1009-1018.
47. KRENSKY A., REDDISH J., LITTLEWOOD TEELE R. Causes of increased renal echogenicity in pediatrics patients. *Pediatrics* 1983 ; 72 : 840-846.
48. KRIER M .J. DIDIER F., DROULLE P., ANDRE J.L. Diagnostic anténatal de la polykystose autosomique dominante : expérience sur 11 ans. In *Société francophone de néphrologie pédiatrique* ; octobre 2001. Paris.
49. KRIER M.J. Diagnostic échographique anténatal des gros reins hyperéchogènes, à propos de 21 observations. In *Thèse de doctorat en médecine*. 1990, Nancy I. *Lancet*, 1982, 2 (8305) : 988.
50. LARSEN. Traduit de l'anglais par DHEM A. *Embryologie humaine*. Paris : DeBoeck Université 235-247.
51. LAWSON T., FOLEY W.D., BERLAND L.L ., CLARK K.E. Ultrasonic evaluation of foetal kidney : analysis of normal size and frequency of vizualization as related to stage to pregnancy. *RADIOLOGY* 1981, 138 :153-156.
52. LEVY M. How well do we manage and support patients and families with dominantly inherited renal disease ? *Nephrol Dial Transplant*, 2001 ; 16 :1-4.
53. MACDERMOT K.D., SAGGAR MALIKA.K., ECONOMIDES D.L., JEFFERY S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet.*, 1998 ; 35 :13-16.
54. MACNICOL A.M., WRIGHT A.F., WATSON M.L. Education and attitudes in families with adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial transplnt*, 1990 ; 6 (1) : 27-30.
55. MAIN D., et al. Prenatal diagnosis of adult polycystic kidney disease (letter). *Lancet*, 1983 ; 2 (8345) : 337-338.
56. MARSICK R., LIMWONGSE C., KODISH E. Genetic testing for renal diseases : medical and ethical considerations. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 934-945.
57. McHUGO J.M., et al. Prenatal diagnosis of adult polycystic kidney disease. *Br J Radiol*, 1988 ; 61 (731) : 1072-1074.
58. McKINNON W.C., BATY B.J., BENNET R.L. et al. Predispositio n genetic testing for late-onset disorders in adults. A position paper of the National Society of Genetic counsellors. *JAMA*, 1997 ; 278 : 1217-1220.

59. MICHAUD J., RUSSO P., GRIGNON A., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in the fetus. *American Journal of Medical Genetics*, 1994 ; 51 : 240-246.
60. MILUTINOVIC J., RUST P.F., FIALKOW P. J, et Al. Intrafamilial phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney diseases*, 1992 ; 19 : 465-472.
61. NICOLAU C., TORRA R., BADENAS C., VILANA R., et al. Autosomal polycytic kidney disease types 1 and 2 : assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999, 10 ; 213 : 273-276.
62. PARFREY P., BEAR J., MORGAN J., et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 1990 ; 323 : 1085-1090.
63. PETERS D.J.M., SPRUIT L., SARIS J.J et Al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genetics*, 1993 ; 3 :359-361.
64. PIRSON Y. et al. La polykystose autosomique dominante : progrès cliniques et génétiques. *Médecine Science* 1997 ; 13 : 37-44.
65. PRETORIUS D.H., et al. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in utero and in the young infant. *J Ultrasound Med*, 1987 ; 6 (5) : 249-255.
66. RAVINE D., WALKER R., GIBSON R., et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 1992 ; 340 : 1330-1342.
67. RIEBEL T., ABRAHAM K., WARTNER R., MULLER R. Transient renal medullary hyperechogenicity in ultrasound studies of neonates : is it a normal phenomenon and what are the causes ? *J Clin ultrasound* 1993 ; 31 : 21-25.
68. SCOTT J.E.S., WRIGHT B., WILSON G., PEARSON I.A., MATTHEWS J.N.S, ROSE P.G. Measuring the foetal kidney with ultrasonography. *British Journal of Urology*, 1995 ; 76 : 769-774.
69. SEDMAN A., BELL P., MANCO-JOHNSON M., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood : a longitudinal study. *Kidney International*, 1987 ; 31 :1000-1005.
70. SINIBALDI D., et al. Prenatal ultrasound finding of dominant polycystic kidney disease and postnatal renal evolution. *Am J Med Genet*, 1996 ; 65 (4) : 337-341.
71. SKANDALAKIS JE., GRAY SW. *Embryology for surgery*. Baltimore :Williams and Wilkins Ed.1994 : 627-667.
72. SLOVIS T., BERNSTEIN J., GRUSKIN A. Hyperechoic kidneys in the newborn and young infant. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 294-302.

73. SUJANSKY E., KREUTZER S.B., JOHNSON A.M., LEZOTTE D.C., SCHRIER R.W., GABOW P.A. Attitudes of at-risk and affected individuals regarding presymptomatic testing for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Genet*, 1990 ; 35 (4) : 510-515.
74. TASHIYUKI H., RUSSEL L. A review of foetal organ measurements obtained with ultrasound : normal growth. *Journal of clinical ultrasound*, 1992 ; 20, 3 : 163-174.
75. TUCHMANN-DUPLESSIS H., HAEGEL P. Organogénèse. Embryologie, Travaux pratiques-Enseignement dirigé. Paris: Masson, année-2- 50-65.
76. TURCO A.E., et al. Molecular genetic diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in a newborn with bilateral cystic kidneys detected prenatally and multiple skeletal malformations (see comments). *J Med Genet*, 1993 ; 30 (5) : 419-422.
77. WATNICK T., GERMINO G.G. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Seminars in Nephrology*, 1999 ; 19 : 327-343.
78. WORTHINGTON J.L., SHACKELFORD G.D., COLE B.R., TACK E.D., KISSANE J.M. Sonographically detectable cysts in polycystic kidney disease in newborn and young infants. *Pediatr Radiol*, 1988 ; 18 : 287-293.
79. ZERRES K., VOLPEL M.C., WEIS H. Cystic kidneys : Genetics, pathologic anatomy, clinical picture, and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1984 ; 68 : 104-135.
80. ZERRES K. Genetics of cystic kidney diseases, criteria for classification and genetic counselling. *Pediatr Nephrol* 1987 ; 1 : 397-404.
81. ZERRES K., et al. Prenatal diagnosis of genetically determined early manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease ? *Hum Genet*, 1985 ; 71 (4) : 368-369.
82. ZERRES K., WEISS H., BULLA M., ROTH M. Prenatal diagnosis of an early manifestation of autosomal dominant adult type polycystic kidney disease. *Lancet*. 1982,2 (8305) : 988.
83. ZHOU Q., CARDOZA J., BARTH R. Prenatal sonography of congenital renal malformations. *AJR*, 1999 ; 173 : 1371-1376.





VU

NANCY, le 17 février 2003
Le Président de Thèse

NANCY, le 28 février 2003
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur M. CLAUDON

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 10 mars 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

RESUME DE THESE

L'auteur a analysé rétrospectivement 19 observations de fœtus pour lesquels le diagnostic de polykystose autosomique dominante (PKAD), a été évoqué en anténatal puis affirmé après la naissance pour un certain nombre d'entre eux. Ces enfants sont issus de la cohorte répertoriée dans le fichier informatique de la maternité régionale de Nancy.

La thèse comprend en première partie un rappel détaillé de l'embryogénèse, des conditions de réalisation de l'échographie anténatale, et des différentes étiologies des maladies kystiques rénales.

Une deuxième partie est consacrée à la PKAD.

L'originalité de ce travail repose sur le nombre important de cas de PKAD dont le diagnostic a pu être évoqué in utero et affirmé pour un certain nombre d'observations. Cette étude met à jour les difficultés diagnostiques chez le fœtus et montre que, malgré des critères d'inclusion précis, certaines observations, même si elles restent incomplètes, sont très évocatrices de PKAD.

Le dépistage précoce d'une maladie à révélation clinique tardive soulève de nombreux problèmes éthiques et de prise en charge, en particulier il est impossible de prévoir l'évolution de la fonction rénale à long terme.

TITRE EN ANGLAIS :

PRENATAL DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE : REVIEW OF 19 CASES

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2003

MOTS CLEFS : Polykystose autosomique dominante – Diagnostic anténatal – Echographie fœtale – Hyperéchogénicité rénale.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex